DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

УДК: 616-036.22-085:579.61

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ БАКТЕРИОФАГОВ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Сихаева Н.С.[1*], Дюсенбекова А.С.[1], Бекешева К.Б.[1], Есенбекова Н.А.[1], Каналин Ж.Д.[1], Рсалиев А.С.[1], Абдураимов Е.О.[1]

[1] Акционерное общество «Национальный холдинг «QazBioPharm», Кургальжинское шоссе 13/5, Астана, 010000, Казахстан

**Автор для корреспонденции: n.sihaeva@qbp-holding.kz*

АБСТРАКТ

Рост числа инфекций, вызванных мультирезистентными бактериями (МЛУ), делает разработку альтернативных терапевтических стратегий приоритетом современной медицины. Бактериофаговая терапия рассматривается как перспективный метод лечения резистентных инфекций, однако систематическое обобщение клинических данных остается актуальной задачей. Целью обзора является систематическое обобщение клинических данных о бактериофаговой терапии у человека и оценка доли пациентов с клиническим улучшением.

Выполнен систематический поиск в базах данных PubMed/MEDLINE, Embase и Cochrane CENTRAL (январь 2000 г.– февраль 2026 г.). Включались рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), когортные исследования, серии случаев и исследования сострадательного применения (compassionate use) с числом участников ≥3. Первичный исход – доля пациентов с клиническим улучшением. Мета-анализ выполнен с использованием модели случайных эффектов (метод ДерСимониана–Лэрда, logit-трансформация, поправка Хартунга–Кнаппа). Риск систематической ошибки оценивался по инструментам RoB 2 (для РКИ) и ROBINS-I (для нерандомизированных исследований). Обзор выполнен в соответствии с руководством PRISMA 2020.

В результате в итоговый анализ вошли 17 исследований (683 участника; 9 РКИ, 1 рандомизированное неконтролируемое исследование и 7 нерандомизированных) из более чем 10 стран. Наиболее изучаемыми патогенами были *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli.* Объединенная доля пациентов с клиническим улучшением составила 57,2% (95% ДИ: 35,9%–76,1%; k=8, N=393) при высокой гетерогенности (I^2=88,2%, интервал предсказания 10,7–93,7%). При последовательном исключении каждого исследования (leave-one-out) объединенная доля составляла от 52,6% до 63,1%. В рассмотренных публикациях не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях с подтвержденной связью с применением фагов. Четыре РКИ имели низкий риск систематической ошибки.

В заключение, в опубликованных исследованиях бактериофаговая терапия характеризовалась приемлемой переносимостью без сообщений о связанных с фагами серьезных нежелательных явлениях и демонстрировала признаки клинической пользы, прежде всего в качестве адъюванта к антибиотикотерапии при МЛУ-инфекциях. Высокая гетерогенность, преобладание неконтролируемых дизайнов и несравнительный характер объединенной оценки не позволяют делать выводы об эффективности фаготерапии относительно стандартного лечения. Необходимы крупные многоцентровые РКИ со стандартизированными исходами и систематической регистрацией нежелательных явлений, а также стандартизация фармацевтического качества фаговых препаратов.

Ключевые слова: бактериофаговая терапия, мультирезистентные инфекции, систематический обзор, мета-анализ, клинические испытания.

ВВЕДЕНИЕ

Устойчивость бактерий к антибиотикам представляет одну из наиболее острых проблем современного здравоохранения. По данным крупнейшего глобального анализа бремени AMR (Antimicrobial Resistance), в 2021 году бактериальная антимикробная резистентность стала непосредственной причиной 1,14 млн смертей и способствовала еще 4,71 млн летальных исходов в мире; к 2050 году ожидается рост прямой смертности от AMR почти на 70% - до 1,91 млн случаев в год [1]. Особую клиническую проблему представляют возбудители группы ESKAPE (*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* spp.), для лечения которых традиционные антибактериальные препараты в большем числе случаев оказываются неэффективными.

На фоне стагнации разработки новых классов антибиотиков возрастает интерес к альтернативным терапевтическим стратегиям. Одним из наиболее перспективных направлений является бактериофаговая терапия (фаготерапия), основанная на применении вирусов-бактериофагов, избирательно лизирующих бактериальные клетки. Бактериофаги, являясь наиболее распространенными биологическими объектами на земле, отличаются высокой видоспецифичностью в отношении бактерий-хозяев, способностью к саморепликации в очаге инфекции и принципиальной возможностью преодоления механизмов антибиотикорезистентности [2, 3].

Нынешний ренессанс фаготерапии обусловлен нарастающим кризисом антибиотикорезистентности и появлением современных молекулярно-биологических инструментов, позволяющих конструировать геномно-охарактеризованные литические фаговые препараты с предсказуемым профилем безопасности [4].

В последние годы наблюдается активизация исследований и разработок в области фаготерапии, включая

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

создание фаговых коктейлей с расширенным спектром действия, оптимизацию технологий культивирования и очистки фаговых препаратов, а также стандартизацию их производства и контроля качества [5-7]. Параллельно развиваются подходы персонализированной фаготерапии, основанные на подборе фагов с учётом чувствительности конкретного клинического изолята [8, 9].

Особое место среди современных направлений занимают генетически модифицированные фаги, способные преодолевать механизмы резистентности бактерий. Технологии редактирования генома фага, в том числе с использованием CRISPR-Cas, открывают перспективы расширения хозяйного спектра, снижения вероятности ускользания резистентности и повышения бактерицидной активности [10-13].

К настоящему времени накоплен значительный массив клинических данных, охватывающий как исследования сострадательного применения (compassionate use) у пациентов с жизнеугрожающими рефрактерными инфекциями, так и первые рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) Фазы 1–2. Тем не менее доказательная база остается фрагментированной ввиду крайней неоднородности исследований по нозологиям, патогенам, типам фаговых препаратов и применяемым показателям исходов, что существенно затрудняет обобщение результатов и формулирование клинических рекомендаций.

Таким образом, целью настоящего систематического обзора и мета-анализа является систематическое обобщение и количественная оценка клинических исходов бактериофаговой терапии бактериальных инфекций у человека на основе актуальной доказательной базы за период 2000–2026 годов.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Поиск литературы

Систематический поиск профильной научной литературы проводился в электронных базах данных (Pubmed, Embase и Cochrane Central) за период с 2000 года по февраль 2026 года. Стратегия поиска базировалась на комбинации ключевых слов и терминов MeSH: «bacteriophages» or «phage therapy» and «clinical trial» and «human». Для обеспечения максимальной полноты выборки списки литературы отобранных статей и систематических обзоров подвергались ручному анализу (reference tracking) на предмет выявления дополнительных релевантных исследований. Поиск во всех базах данных выполнен в феврале 2026 г. с использованием единого поискового запроса; запрос, примененные ограничения и число записей на каждом этапе отбора приведены в Приложении 1.

Настоящий систематический обзор и мета-анализ были проведены в соответствии с рекомендациями «Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)» [14].

2.2 Критерии включения/исключения

2.2.1 Критерии включения

Все публикации были рассмотрены на предмет соответствия критериям отбора. Для отбора публикаций применялась структура PICOS (Участники, Вмешательство, Сравнение, Исходы, Дизайн исследования):

P (Participants): пациенты любого возраста с подтвержденной бактериальной инфекцией любой локализации, не ограничиваясь конкретным патогеном или нозологией или здоровые добровольцы (для I фазы).

I (Intervention): применение бактериофагов (монопрепараты или коктейли) в любой лекарственной форме (местно, ингаляционно, системно).

C (Comparison): плацебо, стандартная антибиотикотерапия или отсутствие контроля (в случае нерандомизированных исследований и описаний серий случаев).

O (Outcomes): клиническое улучшение (первичный исход), микробиологическая эрадикация возбудителя, нежелательные явления, серьезные нежелательные явления.

S (Study design): рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), когортные исследования, нерандомизированные клинические испытания, описания серий случаев ($n \geq 3$ пациентов), исследования сострадательного применения (compassionate use).

2.2.2 Критерии исключения

Исключались: (1) исследования *in vitro* и на животных моделях; (2) обзоры и тезисы конференций без первичных данных, публикации с недостаточными данными; (3) исследования профилактического применения фагов у лиц без активной инфекции, за исключением исследований безопасности Фазы 1 у здоровых добровольцев и носителей; (4) публикации на языках, отличных от английского и русского.

2.3 Извлечение и систематизация данных

Сбор первичной информации из отобранных публикаций осуществлялся с использованием предварительно разработанной унифицированной формы, анализ каждой статьи проводился двумя исследователями. В случае возникновения расхождений в трактовке данных, окончательное решение принималось путем коллегиального обсуждения до достижения полного консенсуса. Из каждой публикации извлекались идентификационные данные (авторы, год публикации, идентификатор PubMed (PMID) или DOI, страна проведения исследования), методологические характеристики, такие как дизайн исследования (тип исследования, фаза клинического испытания, наличие рандомизации и ослепления, наличие и тип контрольной группы), характеристика когорт (диагноз, тип патогена, общий размер выборки (N), возраст и пол (при наличии данных), характеристика вмешательства (тип фагового препарата (монофаг / коктейль, персонализированный / фиксированный), концентрация (титр, БОЕ/мл), режим дозирования, путь введения, длительность курса), данные о клинических исходах (доля пациентов с клиническим улучшением (n/N, %), данные о микробиологической эрадикации, показатели безопасности (тип, частота и тяжесть нежелательных явлений).

2.4 Оценка риска систематической ошибки

Оценка методологического качества и риска систематической ошибки включенных исследований проводилась в зависимости от их дизайна. Для рандомизированных контролируемых испытаний использовался инструмент RoB 2 (Risk of Bias 2). Оценивались аспекты внутренней валидности, как процедура рандомизации и возможные отклонения от намеченного протокола вмешатель-

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

ства. Кроме того, проверке подверглись полнота данных об исходах, объективность методов их измерения и наличие признаков селективного освещения полученных результатов.

Для нерандомизированных исследований, ретроспективных когорт и серий случаев использовался инструмент ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions) для обсервационных исследований, а также Инструмент оценки качества серий случаев Национального института здоровья США (NIH Quality Assessment Tool for Case Series) для неконтролируемых серий и исследований compassionate use.

Итоговый риск систематической ошибки классифицировался как низкий, умеренный или высокий.

2.5 Статистический анализ

Ввиду значительной клинической и методологической гетерогенности включенных исследований (различия по патогенам, типам фаговых препаратов, путям введения, популяциям пациентов и применяемым показателям исходов), основным аналитическим подходом являлся нарративный синтез доказательств в соответствии с рекомендациями EPPI-Centre [15]. Результаты представлялись в виде дескриптивных таблиц с группировкой по типу инфекции, дизайну исследования и патогену.

Количественный мета-анализ проводился только для подгрупп исследований с достаточным клинически обоснованным сходством ($n \geq 3$ сопоставимых исследования). Суммарная доля пациентов с клиническим улучшением и ее 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитывались с использованием модели случайных эффектов (метод ДерСимониана–Лэрда). Вариабельность между исследованиями оценивалась с помощью статистики I^2 (I^2 >50% расценивалось как умеренная, >75% - как высокая гетерогенность), критерия Кохрана Q и показателя τ^2. Анализ чувствительности проводился методом последовательного исключения по одному исследованию (leave-one-out). Публикационная предвзятость оценивалась с помощью воронкового графика (funnel plot) и критерия Эггера при наличии не менее 10 исследований в подгруппе. В качестве исхода «клиническое улучшение» использовался показатель успеха лечения в определении авторов первичного исследования; если клинический исход не был представлен в бинарной форме, использовался наиболее близкий доступный бинарный показатель (в том числе микробиологический). Использованные определения исходов и знаменатели приведены в таблице 5. Для контролируемых исследований в анализ включалась только группа, получавшая фаги; полученная объединенная доля является несравнительной оценкой. Интервал предсказания рассчитывался по t-распределению с $k-1$ степенями свободы. Все статистические расчеты выполнялись в R версии 4.4.

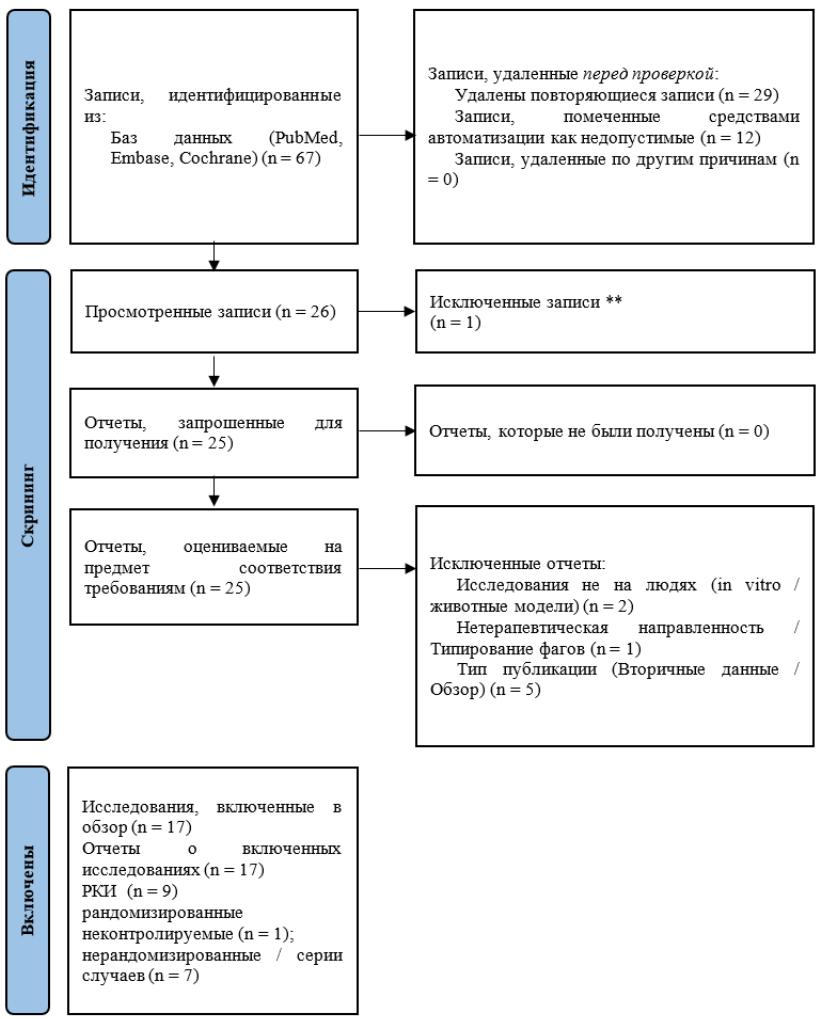


Рисунок 1 – Алгоритм поиска и включения публикаций в систематический обзор

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

3 РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Отбор исследований

Поиск в базах данных выявил 67 записей. После удаления 29 дубликатов и 12 записей, исключенных автоматизированными фильтрами по типу публикации, скрининг по названиям и аннотациям прошли 26 записей, из которых 1 была исключена. Полные тексты 25 публикаций оценены на соответствие критериям включения; 8 из них исключены (исследования не на людях – 2; нетерапевтическая направленность/типирование фагов – 1; вторичные данные или обзоры – 5). В окончательный систематический обзор вошли 17 исследований, опубликованных в период с 2000 по февраль 2026 года (рисунок 1; Приложение 1).

На рисунке 1 представлена блок-схема, описывающая методологию поиска и результаты.

3.2 Характеристики включенных исследований

Семнадцать исследований, опубликованных в период с 2000 по 2026 год (февраль), удовлетворяли критериям включения (таблица 1). В совокупности в этих исследованиях приняли участие около 683 пациентов (медиана на одно исследование: 20; диапазон: 9–153) из более 10 стран, включая США, Израиль, Францию, Бельгию, Австралию, Польшу, Иран и Швейцарию, а также ряд многоцентровых международных консорциумов.

Анализ структуры включенных работ показал значительное разнообразие их методологических подходов. Основной массив данных был получен в ходе 9 РКИ, из которых 2 относились к Фазе 1 (McCallin *et al.,* 2018 [16], Chen *et al.,* 2024 [17]), 1 – к Фазе 1/2 (Jault *et al.,* 2019 [18]), 1 – к Фазе 1b/2a (Weiner *et al.,* 2025 [19]), 1 – к Фазе 2 (Leitner *et al.,* 2021 [20]) и 4 – без явного указания фазы (Verma *et al.,* 2025 [21], Bruttin, Brüssow 2005 [22], Nir-Paz *et al.,* 2025 [23], Samaee *et al.,* 2023 [24]). Исследование Kim *et al.,* 2024 [10] (Фаза 2, часть 1) является рандомизированным открытым неконтролируемым: участники рандомизировались между тремя режимами дозирования без контрольной группы, поэтому оно рассматривается как отдельная категория. Остальные 7 исследований были нерандомизированными: 1 ретроспективный обсервационный анализ (Pirnay *et al.,* 2024 [8]), 1 ретроспективная серия случаев (Międzybrodzki *et al.,* 2012 [25]), 3 исследования сострадательного применения (Dedrick *et al.,* 2022 [26], Chan *et al.,* 2025 [27], Petrovic Fabijan *et al.,* 2020 [28]) и 2 серии случаев (Doub *et al.,* 2023 [29], Letkiewicz *et al.,* 2021 [30]).

Наиболее часто изучавшимися патогенами являлись *Pseudomonas aeruginosa* (6 исследований), *Staphylococcus aureus* (4 исследования), *Escherichia coli* (3 исследования), смешанные / полимикробные инфекции (3 исследования), а также *Mycobacterium abscessus* и *Helicobacter pylori* (по 1 исследованию). Детальные характеристики всех отобранных исследований представлены в Таблице 1.

3.3 Фаговые препараты и пути введения

Значительная вариабельность наблюдалась в типах, применявшихся фаговых препаратов. В 6 из 17 исследований использовались персонализированные препараты, подобранные индивидуально по результатам фагограммы [8, 25–27, 29, 30]. В остальных 11 исследованиях применялись фиксированные коктейли стандартного состава: BX004-A [19], LBP-EC01 [10], PP1131 [18], AB-SA01 [28], Pyo Bacteriophage / Элиава [20], ShigActive™ [17], GWPT [21], фаг T4 [22], коммерческие коктейли и монофаг в исследовании McCallin *et al.* [16], TP-102 [23] и поливалентный коктейль в исследовании Samaee *et al.* [24].

Ингаляционный путь применялся в 5 исследованиях [8, 19, 24, 26, 27]; внутривенное введение – в 4 [8, 10, 26, 28]; пероральный прием – в 5 [16, 17, 21, 22, 25]; местное нанесение – в 4 [8, 18, 23, 25]; интравезикальное или внутриуретральное введение – в 3 [10, 20, 30]; внутрисуставное [29], внутриочаговое [8], интравагинальное [30] и ректальное [25] – по 1 исследованию. В нескольких исследованиях применялся комбинированный мультимодальный подход.

Концентрация (титр) фаговых препаратов во включенных исследованиях варьировала от 10^2 до 10^{12} БОЕ/мл. Наиболее распространенным целевым диапазоном являлся 10^9 БОЕ/мл; исключением стало исследование [18], в котором из-за нестабильности препарата при хранении фактически доставляемая доза составила не более ~10^2 БОЕ/мл (против запланированных 10^6 БОЕ/мл), что является важным объясняющим фактором нейтральных результатов этого РКИ.

3.4 Клинические исходы

Клинические исходы во всех 17 включенных исследованиях представлены в Таблице 2. Данные свидетельствуют о существенной гетерогенности результатов в зависимости от типа исследования, нозологии и применявшегося фагового препарата.

Исследования у пациентов с муковисцидозом и инфекцией P. aeruginosa

Наиболее подробные данные о микробиологическом ответе получены у пациентов с муковисцидозом, инфицированных *P. aeruginosa.* В РКИ Weiner *et al.* (2025) [19] (часть 1; n=9: 7 – фаги, 2 – плацебо) ингаляционный коктейль BX004-A обеспечил большее снижение бактериальной нагрузки в мокроте по сравнению с плацебо: на 1,9 $\log_{10}$ КОЕ/г к 4-му дню (p=0,035) и на 2,7 $\log_{10}$ КОЕ/г к 15-му дню (p=0,029). В серии случаев сострадательного применения Chan *et al.* (2025) [27] (n=9) персонализированная ингаляционная фаготерапия сопровождалась снижением плотности *P. aeruginosa* в мокроте на 10^4 КОЕ/мл (медиана; p=0,006) и приростом ppFEV1 на 6% (медиана) и 8% (среднее) через 21–35 дней после терапии (p=0,004); отсутствие контрольной группы ограничивает интерпретацию этих данных. Суммарная оценка для данной подгруппы не рассчитывалась ввиду малого числа исследований и различий в их дизайне.

Инфицированные ожоговые раны

В исследовании Jault *et al.* (2019) [18] – двойном слепом РКИ у пациентов с инфицированными ожоговыми ранами, вызванными *P. aeruginosa*, не было достигнуто статистически значимого преимущества фаготерапии перед стандартным лечением по первичному микробиологическому исходу (медиана времени до устойчивого снижения бактериальной нагрузки: 144 ч в группе фагов против 47 ч в контрольной группе; p=0,018 в пользу стандартной терапии).

Лекарственно-устойчивые микобактериальные и слож-

Eurasian Journal of Applied Biotechnology. №.3, 2026
DOI: 10.11134/bjp.3.2026.45

Таблица 1 – Характеристики отобранных исследований

П/п	Автор, год	Тип исследования	Диагноз	Патоген	Выборка (N)	Тип препарата	Титр, доза	Путь введения	Длительность
1	Dedrick *et al.*, 2022 [26]	Когорта/ Compassionate use (Case series)	Лекарственно-устойчивые микобактериальные инфекции (в т.ч. на фоне муковисцидоза)	*M. abscessus* (17), *M. chelonae* (1), *M. avium* (1), *BCG* (1)	20	Персонализированные фаги: монофаг или коктейли из 2–4 фагов (Muddy, генетически модифицированные производные BPs и ZoeJ и др.)	10^9 БОЕ в/в 2 раза в день (основной режим)	Внутривенно, аэрозольно, местно	Индивидуально, от 1 месяца до 3,5 лет
2	Weiner *et al.*, 2025 [19]	РКИ (Фаза 1b/2a), двойное слепое, плацебо-контролируемое	Муковисцидоз с хронической легочной инфекцией	*P. aeruginosa*	9 (7 фаги / 2 плацебо)	Коктейль BX004-A (3 фага)	10^9 БОЕ/мл; 4,8 мл; 2 раза в день	Ингаляционно	7-10 дней (день 1 — плацебо у всех участников)
3	Kim *et al.*, 2024 [10]	Фаза 2, часть 1 (рандомизированное, открытое, неконтролируемое; рандомизация между режимами дозирования)	Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	*E. coli*	39	Коктейль LBP-EC01 (6 фагов), усиленный CRISPR-Cas3	2x10^12 БОЕ/доза 2 раза (внутриуретрально), 1 раз 10^11 БОЕ/мл (внутривенно)	Комбинированный: внутриуретрально и внутривенно	3 дня
4	Verma *et al.*, 2025 [21]	РКИ, проспективное, открытое	Диспепсия, связанная с инфекцией *H. pylori*	*H. pylori*	50 (26/24)	Природный коктейль GWPT + стандартная терапия	100 мл/доза, 2 раза в день	Перорально	14 дней
5	Bruttin, Brüssow, 2005 [22]	РКИ, плацебо-контролируемое, перекрестное	Здоровые добровольцы	*E. coli*	15	Фаг T4 в питьевой минеральной воде	10^3-10^5 БОЕ/мл дозы; 150 мл 3 раза в день	Перорально	2 дня
6	McCallin *et al.*, 2018 [16]	РКИ, Фаза I, плацебо-контролируемое.	Здоровые носители бактерии *S. aureus*	*S. aureus*	21	Коктейли (*Eliava/Microgen*) и монофаг	10^6 БОЕ /мл (монофаг), 10^5 БОЕ /мл (фаговый коктейль), 10 мл 3 раза в день	Комбинированный: назально и перорально	2 дня с периодом вымывания 4-7 дней между вмешательствами
7	Doub *et al.*, 2023 [29]	Серия случаев (Case series)	Рецидивирующая перипротезная инфекция	*Staphylococcus* spp. (MRSA)	10	Персонализированные фаговые коктейли	10^9 БОЕ/мл, 20–50 мл; 1 раз после операции + 1 раз на следующий день	Внутрисуставно	1-6 недель
8	Leitner *et al.*, 2021 [20]	РКИ, Фаза 2	Инфекции мочевыводящих путей у пациентов перед трансуретральная резекция простаты	*E. coli, S. aureus, P. aeruginosa, Enterococcus* и др.	113 рандомизированы (37 / 38 / 38); 97 получили лечение (28 / 32 / 37)	Коктейль «Pyo Bacteriophage» (Элиава)	10^6 БОЕ /мл, 20 мл, 2 раза в день	Интравезикально	7 дней

9	Pirnay *et al.*, 2024 [8]	Ретроспективный обсервационный анализ последовательных случаев	Инфекции нижних и верхних дыхательных путей, инфекции кожи, мягких тканей, костей, кровотока, мочевыводящих путей ортопедических протезов, абдоминальные инфекции	*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* и др.	100	Персонализированные фаги и коктейли (26 видов)	Индивидуально, ~10^9 БОЕ/мл (подбор по фагограммам); Eliava, 1-2 раза в день	Внутривенно, ингаляционно, местно, внутриочагово	3-21 дней, индивидуально в зависимости от клинической ситуации, пути введения и типа инфекции
10	Jault *et al.*, 2019 [18]	РКИ, двойное слепое, фаза 1/2	Инфицированные ожоговые раны	*P. aeruginosa*	27 (13/14)	Коктейль PP1131 (12 фагов)	10^6 БОЕ/мл, фактическая доза из-за снижения стабильности ~ 10^2 БОЕ/мл	Местно	7 дней
11	Chan *et al.*, 2025 [27]	Ретроспективная серия случаев (compassionate use)	Муковисцидоз с хронической инфекцией, вызванной *MDR* или *PDR P. aeruginosa*.	*P. aeruginosa (MDR/PDR)*	9	Персонализированный коктейль или монотерапия фагами (*OMKO1, LPS-5, TIVP-H6*)	от 10^6 до 10^9 БОЕ/мл.	Ингаляционно	7–10 дней
12	Nir-Paz *et al.*, 2025 [23]	РКИ, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Синдром диабетической стопы, инфицированные и неинфицированные язвы	*S. aureus,* *P. aeruginosa, A. baumannii*	19 (13/6)	Коктейль TP-102 (5 фагов)	10^9 БОЕ /мл/ см³ язвы, 3 раза в неделю	Местно (топический).	Неинфицированные язвы - 1 неделя. инфицированные язвы - 28 дней
13	Fabijan *et al.*, 2020 [28]	Одногрупповое некомпенсационное исследование, фаза 1, compassionate use	Тяжелые инфекции *S. aureus*, включая случаи инфекционного эндокардита и септического шока	*S. aureus*	13	Коктейль AB-SA01 (3 фага *Myoviridae)*	10^9 БОЕ, 2 раза в день в дополнение к стандартной антибиотикотерапии	Внутривенно	14 дней
14	Międzybrodzki *et al.*, 2012 [25]	Ретроспективный анализ серии случаев	Хронические резистентные инфекции, инфекции костей и суставов, мягких тканей и кожи, дыхательных и мочевыводящих путей, простатит.	*S. aureus,* *P. aeruginosa,* *E. coli,* *K. pneumoniae, Enterococcus* spp. и др.	153	Персонализированные фаговые лизаты	10^7 – 10^9 БОЕ/мл, 3 раза в день	Мультимодально в зависимости от локализации. Перорально, местно, ректально	6 недель (1-2 цикла)
15	Chen *et al.*, 2024 [17]	РКИ, двойное слепое плацебо-контролируемое, фаза 1	Здоровые добровольцы	*Shigella* spp.	10 (8/2)	*ShigActive*™ (литические фаги)	10^9 БОЕ/мл, 3 раза в день	Перорально	7 дней

Eurasian Journal of Applied Biotechnology. №.3, 2026
DOI: 10.11134/bjp.3.2026.45

16	Samaee *et al.*, 2023 [24]	РКИ, двойное слепое контролируемое	Вторичная бактериальная пневмония у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени	*S. aureus,* *P. aeruginosa,* *K. pneumoniae,* *A. baumannii,* *E. coli.*	60 (30/30)	Поливалентный литический коктейль	10^12 БОЕ/мл, 10 мл, 2 раза в день	Ингаляционно	7 дней
17	Letkiewicz *et al.*, 2021 [30]	Проспективное пилотное / серия случаев	Хронические и рецидивирующие инфекции мочевыводящих и половых путей, вызванные МЛУ	*E. coli,* *K. pneumoniae,* *E. faecalis*, *P. aeruginosa*	15 (11 женщин, 4 мужчины)	Персонализированные очищенные фаговые лизаты (монофаги)	10^7-10^9 БОЕ/мл	Интравезикально и интравагинально	3 дня курсами после перерыва 20-61 день

БОЕ – бляшкообразующие единицы

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

Eurasian Journal of Applied Biotechnology. №.3, 2026

DOI: 10.11134/bjp.3.2026.45

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

Таблица 2 – Клинические и микробиологические исходы фаготерапии

Автор, год	Клинический исход	Микробиологический исход	Безопасность
Dedrick *et al.*, 2022 [26]	Благоприятный/частичный ответ: 11/20 (55%)	Резистентность к фагам *in vivo* не выявлена; нейтрализующие антитела у 8 пациентов (в 4 случаях могли способствовать отсутствию ответа)	Нежелательных реакций, связанных с терапией, не зарегистрировано
Weiner *et al.*, 2025 [19]	Первичные конечные точки (безопасность и переносимость) достигнуты	Снижение *P. aeruginosa* в мокроте по сравнению с плацебо: на 1,9 $\log_{10}$ КОЕ/г (день 4; p=0,035) и на 2,7 $\log_{10}$ КОЕ/г (день 15; p=0,029)	Нежелательных явлений, связанных с лечением, не зарегистрировано
Kim *et al.*, 2024 [10]	Выбран режим дозирования для второй части исследования (Фаза 2)	Снижение *E. coli* в моче через 4 ч после первого введения, сохранявшееся до 10-го дня у всех 16 оцениваемых пациентов; амплификация фагов в моче (до $6{,}3\times10^8$ БОЕ/мл)	НЯ у 18/39 (46%), в т.ч. тахикардия и озноб без лихорадки у 4 пациентов при высоких в/в дозах; серьезных НЯ не зарегистрировано
Verma *et al.*, 2025 [21]	Улучшение симптомов в обеих группах; эрадикация *H. pylori*: 18/26 (69,2%) (фаги+SMT) *vs* 16/24 (66,7%) (SMT), p=1,000	Подтверждена эрадикация быстрым уреазным тестом через 2 недели	Легкие нежелательные явления (тошнота); серьезной токсичности нет
Bruttin, Brüssow, 2005 [22]	Фокус на безопасности; нежелательных явлений не выявлено	Нет снижения общего количества *E. coli* в кале	Нежелательные явления не зарегистрированы
McCallin *et al.*, 2018 [16]	Фокус на безопасности; клинических нежелательных явлений не выявлено	Метагеномный анализ: подтверждено отсутствие генов токсичности	Нежелательных явлений, связанных с фагами, не зарегистрировано
Doub *et al.*, 2023 [29]	Отсутствие рецидива инфекции исходным возбудителем у 10/10; сохранение имплантата у 6/6 после DAIR	Эффективность против биопленок; индивидуальный подбор фагов	Хорошая переносимость; обратимое повышение трансаминаз у 5/10
Leitner *et al.*, 2021 [20]	Успех лечения (нормализация посева мочи): 5/28 (18%) – фаги, 9/32 (28%) – плацебо, 13/37 (35%) – антибиотики; фаготерапия не уступала антибиотикам, но не превосходила плацебо	Первичная конечная точка – микробиологическая (см. клинический исход)	Частота НЯ статистически значимо не различалась между группами
Pirnay *et al.*, 2024 [8]	Клиническое улучшение: 88/114 (77,2%) эпизодов; эрадикация: 65/106 (61,3%)	Синергия фаг–антибиотик *in vitro* в 9 из 10 оцененных случаев	15 НЯ, из них 7 несерьезных нежелательных лекарственных реакций (ADR), предположительно связанных с фаготерапией
Jault *et al.*, 2019 [18]	Первичный исход – микробиологический; стандартная терапия превосходила фаготерапию (ОР 0,29; 95% ДИ 0,10–0,79; p=0,018)	Время до устойчивого снижения бактериальной нагрузки *P. aeruginosa* в мазках с ожоговой раны ≥2 квадрантов: медиана 144 ч (фаги) против 47 ч (стандартное лечение); p=0,018	Нежелательные явления: 23% (фаги) vs 54% (контроль); фаги признаны безопасными
Chan *et al.*, 2025 [27]	Прирост ppFEV1 через 21–35 дней после терапии: +6% (медиана) / +8% (среднее) (p=0,004)	Снижение плотности *P. aeruginosa* в мокроте на 10^4 КОЕ/мл (медиана; p=0,006); состав микробиома не изменился	Нежелательных явлений не зарегистрировано; субъективная лихорадка (n=4) и слабость (n=3) у амбулаторных пациентов в дни 2–3
Nir-Paz *et al.*, 2025 [23]	50% закрытия раны: 71,4% (фаги) *vs* 33,3% (плацебо), p=0,500 (малая выборка)	Снижение нагрузки у 80% (фаги) *vs* 50% (плацебо), p=1,000 (малая выборка)	TP-102 хорошо переносим; ни одного нежелательного явления, связанного с лечением
Fabijan *et al.*, 2020 [28]	Снижение уровня бактериальной ДНК; подтверждена доза 10^9 БОЕ	Резистентности к фагам *in vivo* не возникло	Ни одного нежелательного явления, связанного с введением фагов
Miedzybrodzki *et al.*, 2012 [25]	Хороший ответ (выздоровление или значимое улучшение) у 61/153 (39,9%) пациентов	Эрадикация возбудителя у значительной части; включая многолетние хронические инфекции	Редкие легкие нежелательные явления (~15%); терапия признана безопасной
Chen *et al.*, 2024 [17]	Первичные конечные точки – безопасность и переносимость; препарат хорошо переносился, различий с плацебо не выявлено	Нет значимых изменений микробиома кишечника (разнообразие, таксономический состав) и фекальных маркеров воспаления (кальпротектин, лактоферрин) до 90-го дня	Легкие желудочно-кишечные симптомы у 4/8 (50%), умеренная слабость у 1; НЯ только в группе фагов; серьезных НЯ и НЯ, потребовавших медицинской помощи, до 90-го дня не зарегистрировано

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

Samaee *et al.*, 2023 [24]	O_2Sat: 94,4% (фаги) *vs* 88,5% (плацебо), p<0,001; сокращение длительности госпитализации и ИВЛ в группе фагов	Отрицательный посев мокроты: 83,3% (фаги) *vs* 36,7% (плацебо)	Нежелательные явления (сыпь, отек, зуд, крапивница, гипотензия) не зарегистрированы
Letkiewicz *et al.*, 2021 [30]	Положительный ответ после первого курса у 6/15 (40%): у 6/11 женщин и 0/4 мужчин	Фаги не проникают в кровоток в значимых концентрациях при местном введении	Значимых побочных эффектов не отмечено

EOP - Efficiency of Plating (эффективность образования бляшек)

ppFEV1 - percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second (процент предсказанного объема форсированного выдоха за 1 секунду)

КОЕ – колониеобразующие единицы

SMT – standard medical therapy (стандартная медикаментозная терапия)

ADR – adverse drug reaction (нежелательная лекарственная реакция)

*SOC – standard of care (*стандартная терапия*)*

*DAIR – debridement, antibiotics and implant retention (*санация с сохранением имплантата*);* НЯ – нежелательные явления*;* ОР – отношение рисков *(hazard ratio)*

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

БОЕ – бляшкообразующие единицы.

ные инфекции

Исследование Dedrick *et al.* (2022) [26] представляло собой когорту из 20 пациентов с лекарственно-устойчивыми микобактериальными инфекциями, преимущественно на фоне муковисцидоза (*M. abscessus* – 17 пациентов).

Применение персонализированных фаговых препаратов (монофаги или коктейли из 2–4 фагов, включая генетически модифицированные производные BPs и ZoeJ) обеспечило благоприятный или частичный ответ у 11 из 20 пациентов (55%). Резистентность к фагам *in vivo* не выявлена; у 8 пациентов обнаружены нейтрализующие антитела. Ретроспективный анализ Pirnay *et al.* (2024) [8], охвативший 100 пациентов (114 эпизодов инфекции) из 12 стран с тяжелыми резистентными инфекциями, продемонстрировал клиническое улучшение в 77,2% (88/114) и микробиологическую эрадикацию в 61,3% (65/106) эпизодов; синергия фагов с антибиотиками *in vitro* была документирована в 9 из 10 оцененных случаев. В крупнейшей ретроспективной серии Międzybrodzki *et al.* (2012) [25] (n=153), включавшей пациентов с хроническими рефрактерными инфекциями различной локализации, хороший ответ (выздоровление или значимое улучшение) был достигнут у 61 пациента (39,9%).

Инфекции мочевыводящих путей

В РКИ Фазы 2 Leitner *et al.* (2021) [20] (113 пациентов рандомизированы; 97 получили лечение: 28 – фаги, 32 – плацебо, 37 – антибиотики) интравезикальная фаготерапия не уступала антибиотикам, однако и не превосходила плацебо: успех лечения (нормализация посева мочи) составил 18% (5/28), 28% (9/32) и 35% (13/37) соответственно. В рандомизированном неконтролируемом исследовании Kim *et al.* (2024) [10] (n=39) снижение концентрации *E. coli* в моче отмечалось через 4 ч после первого введения LBP-EC01 и сохранялось до 10-го дня у всех 16 оцениваемых пациентов. В исследовании Letkiewicz *et al.* (2021) [30] положительный ответ после первого курса фаготерапии был достигнут у 6 из 15 пациентов (40%) с хроническими рецидивирующими МЛУ-инфекциями мочеполовых путей: у 6 из 11 женщин и ни у одного из 4 мужчин.

Прочие нозологии

В двойном слепом РКИ Samaee *et al.* (2023) [24], в котором ингаляционный фаговый коктейль применялся для профилактики вторичной бактериальной пневмонии у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени, добавление фагов к стандартной терапии ассоциировалось с более высоким уровнем сатурации кислорода (94,4% против 88,5%, p<0,001) и меньшей длительностью госпитализации и ИВЛ; отрицательный результат посева мокроты отмечен у 83,3% пациентов в группе фагов против 36,7% в контрольной группе. В РКИ Verma *et al.* (2025) [21] добавление фагового коктейля к стандартной терапии *H. pylori* не привело к статистически значимому увеличению частоты эрадикации (69,2% против 66,7%, p=1,000).

3.5 Безопасность и переносимость

Ни в одной из включенных публикаций не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, причинно-следственная связь которых с введением фагов была бы установлена. Вместе с тем несерьезные нежелательные явления регистрировались: в исследовании Kim *et al.* (2024) [10] – у 18 из 39 участников (46%), включая тахикардию и озноб без лихорадки у 4 пациентов при высоких внутривенных дозах; в исследовании Doub *et al.* (2023) [29] – обратимое повышение трансаминаз у 5 из 10 пациентов; в исследовании Chen *et al.* (2024) [17] – легкие желудочно-кишечные симптомы у 4 из 8 добровольцев; Pirnay *et al.* (2024) [8] сообщили о 7 несерьезных нежелательных лекарственных реакциях, предположительно связанных с фаготерапией. Эти данные следует интерпретировать с осторожностью: большинство исследований имели малые выборки, в части из них отсутствовала контрольная группа, а методы регистрации нежелательных явлений и оценки их связи с терапией были неоднородны. Поэтому отсутствие зарегистрированных серьезных нежелательных явлений не позволяет исключить редкие осложнения и не является доказательством безопасности фаготерапии при всех путях введения и во всех группах пациентов.

Согласно данным об иммуногенности, полученным в исследовании Letkiewicz *et al.* (2021) [30], после первого курса терапии значимого нарастания уровня антифаговых антител в сыворотке крови не выявлено. После вто-

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

рого курса наблюдался статистически значимый, однако клинически незначимый рост уровня антител, не препятствовавший терапевтическому эффекту фагов.

В то же время в исследовании Dedrick *et al.* (2022) [26] у 8 пациентов, получавших фаги внутривенно, выявлены нейтрализующие антитела, которые в 4 случаях могли способствовать отсутствию ответа на терапию. В исследовании Bruttin & Brüssow (2005) [22] пероральное применение фага T4 у здоровых добровольцев не сопровождалось нежелательными явлениями и не влекло изменений микробиоты кишечника. Исследование McCallin *et al.* (2018) [16] на здоровых носителях *S. aureus* не выявило нежелательных явлений, связанных с применением как монофага, так и коктейлей, при интраназальном и пероральном введении.

3.6. Оценка риска систематической ошибки и результаты мета-анализа

Высокая клиническая и методологическая гетерогенность включенных исследований исключила возможность проведения сводного количественного мета-анализа по всей совокупности публикаций. Основными источниками гетерогенности были различия в нозологиях и возбудителях инфекций; вариабельность состава, концентрации и способа получения фаговых препаратов; различные пути и режимы введения; широкий разброс размеров выборок (от 9 до 153 пациентов); неоднородность дизайнов (от строгих двойных слепых РКИ до неконтролируемых серий compassionate use) и применявшихся показателей клинических исходов.

По результатам оценки риска систематической ошибки большинство РКИ демонстрировали низкий или умеренный риск по шкале RoB 2. Основными источниками потенциальной предвзятости в нерандомизированных исследованиях и сериях compassionate use являлись отсутствие контрольной группы, возможность предвзятости при отборе пациентов (selection bias) и вероятная систематическая ошибка публикации в пользу исследований с положительными результатами.

Среди РКИ четыре исследования [16, 17, 19, 22] получили оценку низкого риска по всем доменам. Четыре РКИ [20, 21, 23, 24] отнесены к умеренному риску – преимущественно по доменам D2 (отклонения от запланированного вмешательства) и D3 (пропущенные данные об исходах), а также вследствие малого размера выборки. Исследование Jault *et al.* (2019) [18] получило оценку высокого риска по домену D2, так как задокументирована потеря стабильности фагового препарата при хранении (таблица 3). Рандомизированное неконтролируемое исследование Kim *et al.* (2024) [10] оценено по RoB 2 применительно к сравнению режимов дозирования и отнесено к умеренному риску вследствие открытого дизайна.

Все 7 нерандомизированных исследований (серии случаев, compassionate use, ретроспективные когорты) получили оценку серьезного риска систематической ошибки по инструменту ROBINS-I. Основными источниками систематической ошибки были отсутствие контрольной группы (confounding), смещение при отборе пациентов (selection bias – преимущественно пациенты с рефрактерными инфекциями, у которых стандартная терапия оказалась неэффективной), а также гетерогенность применявшихся протоколов и критериев оценки исходов. Эти ограничения существенно затрудняют причинно-следственную интерпретацию результатов нерандомизированных исследований (таблица 4).

В целом общий профиль риска систематической ошибки характерен для новых клинических направлений, при которых строгие плацебо-контролируемые РКИ с низким или умеренным риском смещения дополняются

Таблица 3 – Оценка риска систематической ошибки рандомизированных исследований (инструмент RoB 2)

Исследование	D1	D2	D3	D4	D5	Итого	Примечание
Weiner *et al,* 2025 [19]	Низ.	Низ.	Низ.	Низ.	Низ.	Низкий	Двойное слепое РКИ, плацебо. n=9 (7/2).
Verma *et al,* 2025 [21]	Низ.	Ум.	Низ.	Ум.	Низ.	Умеренный	Открытое (нет ослепления). Субъект. исходы.
Bruttin, Brüssow, 2005 [22]	Низ.	Низ.	Низ.	Низ.	Низ.	Низкий	Плацебо-контроль. Только безопасность.
McCallin *et al,* 2018 [16]	Низ.	Низ.	Низ.	Низ.	Низ.	Низкий	РКИ Фаза I. Только безопасность.
Leitner *et al,* 2021 [20]	Низ.	Низ.	Ум.	Низ.	Низ.	Умеренный	14% выбывание. Сниженная доза фага.
Jault *et al,* 2019 [18]	Низ.	Выс.	Низ.	Низ.	Низ.	Высокий	Фактич. доза ~10^2 БОЕ/мл (вместо 10^6).
Nir-Paz *et al,* 2025 [23]	Низ.	Низ.	Ум.	Низ.	Ум.	Умеренный	Двойное слепое. n=19, предварит. данные.
Chen *et al,* 2024 [17]	Низ.	Низ.	Низ.	Низ.	Низ.	Низкий	Двойное слепое Фаза 1. Только безопасность
Samaee *et al,* 2023 [24]	Низ.	Ум.	Низ.	Низ.	Низ.	Умеренный	Двойное слепое. Контекст COVID-19.
Kim *et al,* 2024 [10]	Низ.	Ум.	Низ.	Низ.	Низ.	Умеренный	Рандомизация между режимами дозирования; открытое; без контроля.

Д1=Процесс рандомизации, Д2=Отклонения от вмешательства, Д3=Пропуски данных, Д4=Измерение исходов, Д5=-Выборочная отчетность. Низ.=Низкий, Ум.=Умеренный, Выс.=Высокий.

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

Таблица 4 – Оценка риска систематической ошибки нерандомизированных исследований (ROBINS-I / NIH Quality Assessment Tool)

Исследование	Смешение	Отбор	Классиф.	Пропуски	Итого	Примечание
Dedrick *et al,* 2022 [26]	Серьез.	Ум.	Низ.	Низ.	Серьезный	Нет контроля. Compassionate use. Selection bias.
Doub *et al,* 2023 [29]	Серьез.	Серьез.	Ум.	Низ.	Серьезный	Нет контроля. n=10. Ретроспект. отбор.
Pirnay *et al,* 2024 [8]	Серьез.	Ум.	Ум.	Ум.	Серьезный	12 стран, разные протоколы. Нет контроля.
Chan *et al,* 2025 [27]	Серьез.	Серьез.	Низ.	Низ.	Серьезный	n=9. Персонализированная терапия.
Fabijan *et al,* 2020 [28]	Серьез.	Ум.	Низ.	Низ.	Серьезный	Compassionate use. Смешение с антибиотиками.
Miedzybrodzki *et al,* 2012 [25]	Серьез.	Серьез.	Ум.	Ум.	Серьезный	Истор. данные 2008–2010. Нет контроля.
Letkiewicz *et al,* 2021 [30]	Серьез.	Серьез.	Низ.	Низ.	Серьезный	n=6. Нет контроля. Крайне малая выборка.

Серьез.=Серьезный риск, Ум.=Умеренный, Низ.=Низкий.

значительным объемом неконтролируемых наблюдений с высокой вероятностью искажения результатов.

С учётом выявленного профиля риска систематической ошибки ниже представлены результаты количественного мета-анализа для исследований с доступными бинарными данными об исходах. Результаты нерандомизированных исследований с серьёзным риском смещения учитывались в мета-анализе, однако их вклад в суммарную оценку следует интерпретировать с осторожностью.

Количественный мета-анализ был выполнен для 8 исследований, в которых был доступен бинарный исход «клиническое улучшение» в формате n/N (таблица 5). Применялась модель случайных эффектов (метод Дер-Симониана–Лэрда, logit-трансформация долей, поправка Хартунга–Кнаппа). Объединенная доля пациентов с клиническим улучшением составила 57,2% (95% ДИ: 35,9–76,1%; k=8, N=393). Данный показатель является несравнительной (однорукавной) оценкой: для контролируемых исследований в анализ включалась только группа, получавшая фаги, поэтому он не отражает эффект фаготерапии относительно плацебо или стандартного лечения.

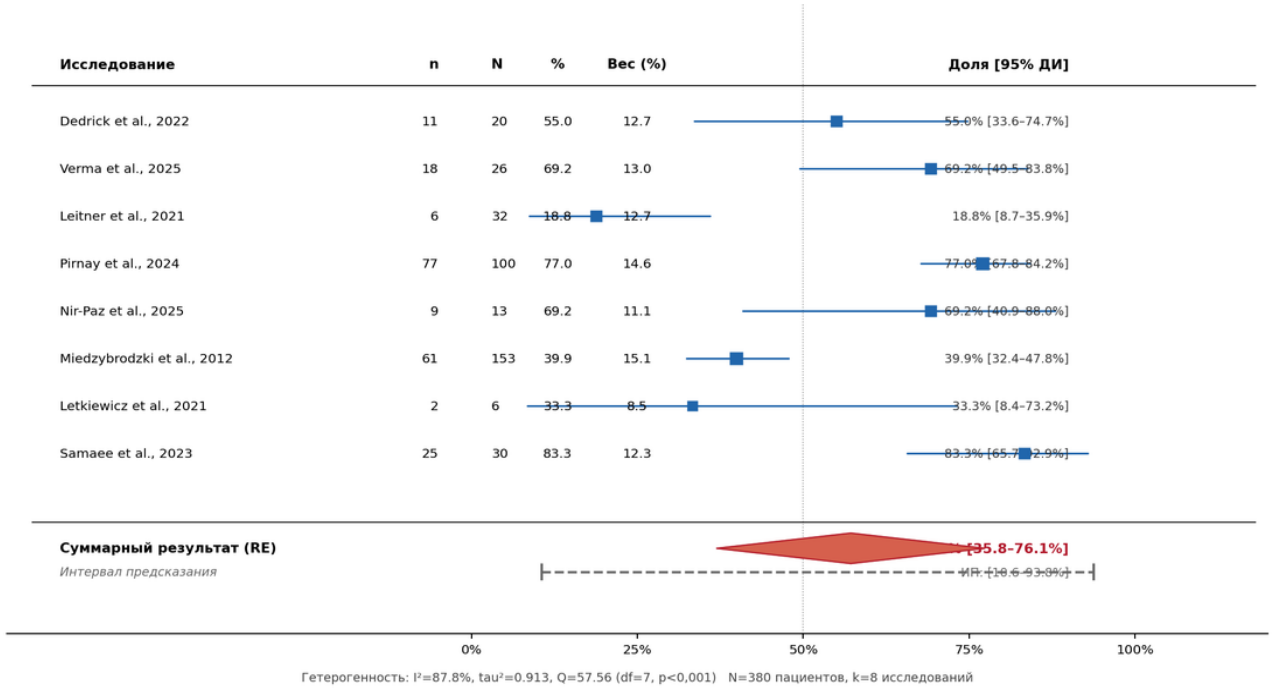
Интервал предсказания для отдельного нового исследования составил 10,7–93,7%, что отражает выраженную вариабельность ожидаемых результатов в зависимости от клинического контекста. Выявлена высокая статистическая гетерогенность: I^2=88,2%, tau^2=0,907, Q=59,16 (df=7, p<0,001). Лесной график и воронкообразный график представлены на рисунках 2 и 3 соответственно. В

Таблица 5 – Данные исследований, включенных в мета-анализ

Исследование	Дизайн	Включено (рандомизировано)	Группа фагов в анализе	**n/N**	Исход, принятый как «клиническое улучшение»
Dedrick *et al.,* 2022 [26]	Compassionate use	20	20	11/20	Благоприятный или частичный ответ
Verma *et al.,* 2025 [21]	РКИ	50 (26 / 24)	26	18/26	Эрадикация *H. pylori*
Leitner *et al.,* 2021 [20]	РКИ	113; лечение получили 97	28 (получили лечение)	5/28	Успех лечения (нормализация посева мочи)
Pirnay *et al.,* 2024 [8]	Ретроспективное обсервационное	100 пациентов	114 эпизодов инфекции	88/114	Клиническое улучшение (единица анализа – эпизод инфекции)
Nir-Paz *et al.,* 2025 [23]	РКИ	19 (13 / 6)	7 (когорта инфицированных язв)	5/7	Сокращение площади язвы ≥50%
Międzybrodzki *et al.,* 2012 [25]	Ретроспективная серия случаев	153	153	61/153	Хороший ответ (выздоровление или значимое улучшение)
Letkiewicz *et al.,* 2021 [30]	Серия случаев	15	15	6/15	Положительный ответ (категории A–C) после первого курса
Samaee *et al.,* 2023 [24]	РКИ	60 (30 / 30)	30	25/30	Отрицательный посев мокроты
Итого				**N=393**	

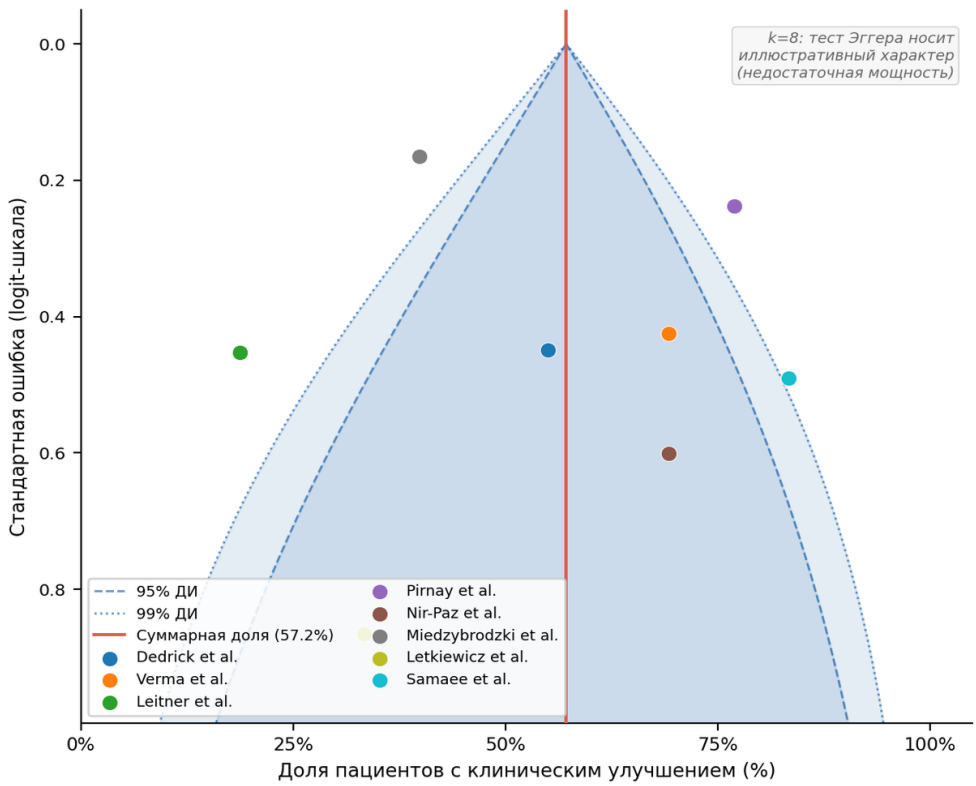
Для исследований, не сообщавших клинический исход в бинарной форме, использовался наиболее близкий доступный бинарный показатель успеха лечения, в том числе микробиологический.

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45



Квадраты соответствуют точечным оценкам каждого исследования; размер квадрата пропорционален весу исследования в мета-анализе; горизонтальные линии – 95% доверительные интервалы. Красный ромб отражает суммарную долю и ее 95% ДИ. Пунктирная линия – интервал предсказания [10,7–93,7%]. Вертикальная пунктирная линия соответствует суммарной доле. I²=88,2%, tau²=0,907, Q=59,16 (df=7, p<0,001). Для исследования Pirnay et al. единица анализа – эпизод инфекции.

Рисунок 2 – Лесной график мета-анализа суммарной доли пациентов с клиническим улучшением на фоне бактериофаговой терапии (модель случайных эффектов, метод ДерСимониана–Лэрда, logit-трансформация, поправка Хартунга–Кнаппа; k=8, N=393)



По оси x — доля пациентов с клиническим улучшением; по оси y — стандартная ошибка точечной оценки в logit-шкале (увеличивается сверху вниз). Закрашенные области соответствуют границам 95% и 99% ДИ вокруг суммарной оценки (57,2%); вертикальная красная линия — суммарная доля.

Рисунок 3 – Воронкообразный график (funnel plot) для оценки публикационной предвзятости

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

Таблица 6 – Анализ чувствительности (leave-one-out), влияние исключения каждого исследования на суммарный результат

Исключенное исследование	Доля (%)	**95% ДИ (%)**	**I^2 (%)**	**tau^2**
Dedrick *et al.,* 2022 [26]	57,5%	[32,4%–79,2%]	89,9%	1,034
Verma *et al.,* 2025 [21]	55,3%	[30,9%–77,4%]	89,4%	1,003
Leitner *et al.,* 2021 [20]	63,1%	[44,9%–78,3%]	87,1%	0,772
Pirnay *et al.,* 2024 [8]	53,0%	[30,2%–74,7%]	80,5%	0,678
Nir-Paz *et al.,* 2025 [23]	55,7%	[31,8%–77,3%]	89,7%	0,940
Miedzybrodzki *et al.,* 2012 [25]	60,2%	[35,7%–80,4%]	82,8%	0,897
Letkiewicz *et al.,* 2021 [30]	59,5%	[35,1%–79,9%]	89,6%	0,977
Samaee *et al.,* 2023 [24]	52,6%	[31,3%–73,0%]	88,1%	0,846

соответствии с протоколом (k<10) тест Эггера не проводился; воронкообразный график приведен в иллюстративных целях.

Анализ чувствительности методом последовательного исключения (leave-one-out) показал, что при исключении каждого из 8 исследований по отдельности объединенная доля составляла от 52,6 до 63,1% (таблица 6), т. е. ни одно исследование по отдельности не определяло суммарную оценку.

Подгрупповой анализ по дизайну исследования не позволил объяснить источник гетерогенности: суммарная доля в подгруппе РКИ составила 60,7% (95% ДИ: 14,5–93,4%; k=4, I^2=86,8%), в подгруппе нерандомизированных исследований – 54,4% (95% ДИ: 25,4–80,7%; k=4, I^2=91,6%).Высокий I^2 в обеих подгруппах указывает на то, что дизайн исследования не является основным источником гетерогенности; определяющую роль, по всей видимости, играют различия в патогенах, типах фаговых препаратов и исследуемых популяциях и определениях исхода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящий систематический обзор и мета-анализ обобщают клинические данные 17 исследований бактериофаговой терапии, охватывающих 2000–2026 годы. Суммарная доля пациентов с клиническим улучшением составила 57,2% (95% ДИ: 35,9–76,1%), что сопоставимо с результатами ранее опубликованных систематических обзоров в данной области. Так, Aslam *et al*. (2020) [31] в обзорной работе по compassionate use фаготерапии отмечал клиническую пользу у 77% пациентов, однако подчёркивал крайнюю неоднородность применявшихся критериев успеха. Более систематический анализ клинических данных, проведённый Uyttebroek *et al*. (2022) [32], подтвердил безопасность и эффективность бактериофаговой терапии при трудноизлечимых инфекциях, включающих различные формы резистентных бактериальных заболеваний. Широкий интервал предсказания (10,7–93,7%), полученный в настоящем анализе, отражает именно эту неоднородность и свидетельствует о том, что эффективность фаготерапии в значительной мере определяется клиническим контекстом, возбудителем и типом используемого фагового препарата.

Наиболее убедительные данные в пользу эффективности получены для двух клинических ситуаций: инфекций *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом и тяжелых резистентных инфекций, вызванных МЛУ-возбудителями. В первой группе РКИ Weiner *et al.* (2025) [19] продемонстрировало снижение бактериальной нагрузки в мокроте по сравнению с плацебо (на 2,7 $\log_{10}$ КОЕ/г к 15-му дню; *p*=0,029), а в серии Chan *et al.* (2025) [27] отмечен прирост ppFEV1 на 6% (медиана) и 8% (среднее) через 21–35 дней после терапии; однако малый размер выборок и отсутствие контрольной группы в исследовании Chan *et al.* не позволяют считать эти данные окончательными. Во второй группе ретроспективный анализ Pirnay *et al.* (2024) [8], включавший 100 пациентов (114 эпизодов инфекции) из 12 стран, показал клиническое улучшение в 77,2% эпизодов, что согласуется с данными исследований compassionate use из Израиля [33] и Австралии [28].

Отрицательный результат РКИ Jault *et al.* (2019) [18], в котором стандартная терапия достоверно превосходила фаготерапию по первичному исходу (медиана снижения нагрузки 47 ч в группе SOC против 144 ч в группе фагов; p=0,018 в пользу SOC), требует отдельного анализа. Задокументированная нестабильность фагового коктейля PP1131 при хранении привела к снижению фактически доставляемой концентрации с запланированных 10^6 БОЕ/мл примерно до 10^2 БОЕ/мл – субтерапевтического уровня.

Этот случай наглядно демонстрирует, что фармацевтическое качество и стабильность препарата являются критическими детерминантами результата, и отрицательный исход исследования, вероятно, в значительной мере отражает производственно-технологические ограничения, а не принципиальную неэффективность фаготерапии.

Анализ включённых исследований обнажает принципиальное методологическое разделение между двумя стратегиями применения фагов. В 6 из 17 исследований использовались персонализированные препараты, подбираемые по результатам фагограммы индивидуально для каждого пациента [8, 25–27, 29, 30]. В остальных 11 исследованиях применялись фиксированные коктейли стандартного состава (BX004-A, LBP-EC01, PP1131, AB-SA01 и др.).

Персонализированная стратегия теоретически обеспечивает более высокую эффективность за счёт точного подбора фагов к конкретному штамму, однако требует значительных временных и логистических ресурсов, что ограничивает её применимость в острых инфекциях.

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

Фиксированные коктейли позволяют действовать немедленно и поддаются стандартизированному производству в формате GMP, однако их охват штаммов ограничен. Результаты настоящего обзора не позволяют провести прямое сравнение эффективности двух подходов ввиду клинической гетерогенности исследований, однако данные Pirnay *et al.* (2024) [8] свидетельствуют о высокой клинической эффективности персонализированной стратегии (клиническое улучшение в 77,2% эпизодов инфекции; синергия с антибиотиками *in vitro* в 9 из 10 оцененных случаев), однако отсутствие контрольной группы не позволяет приписать этот результат именно персонализированному подбору фагов.

Принципиально новым направлением, представленным в данном обзоре, является применение генетически модифицированных бактериофагов. Исследование Kim *et al.* (2024) [10], первое клиническое испытание CRISPR-усиленного фагового коктейля, оценивало LBP-EC01 при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей, вызванных *E. coli*. LBP-EC01 представляет собой коктейль из шести фагов, три из которых сконструированы с встроенной системой CRISPR-Cas3, нацеленной на консервативные участки генома *E. coli.* Такой двойной механизм действия, включая природный лизис и направленную деградацию ДНК бактерии, теоретически снижает вероятность развития фагорезистентности по сравнению с нативными фагами, поскольку даже при ускользании бактерии от лизиса CRISPR-компонент продолжает повреждать ее геном.

В исследовании Kim *et al.* (2024) [10] препарат не вызывал серьезных нежелательных явлений, однако нежелательные явления отмечены у 46% участников, включая тахикардию и озноб при высоких внутривенных дозах. Наблюдались амплификация фагов в моче и быстрое снижение концентрации *E. coli*, сохранявшееся до 10-го дня, что позволило выбрать режим дозирования для второй части исследования. Примечательно, что LBP-EC01 нацелен на консервативные геномные последовательности, принципиально не зависящие от антибиотикорезистентности штамма, что делает его потенциально эффективным как против чувствительных, так и против резистентных изолятов без предварительного тестирования чувствительности.

Помимо системы CRISPR-Cas3, современные платформы редактирования фагового генома позволяют расширять хозяйский диапазон путём модификации белков хвостовых волокон (tail fibers), делетировать гены иммунного ускользания, встраивать гены эндолизинов с расширенной активностью и конструировать фаги с усиленной биопленочной пенетрацией. Генетически модифицированные фаги, использованные в исследовании Dedrick *et al.* (2022) [26] при лечении *M. abscessus* (Muddy, BPS, ZoeJ), являются примером другого подхода – конверсии умеренных (лизогенных) фагов в литические путем делеции генов интеграции. Эта стратегия позволяет задействовать природные фаговые ресурсы, ранее недоступные для терапии ввиду их лизогенного цикла.

Сравнение нативных и инженерных фагов в рамках настоящего обзора ограничено: инженерные препараты представлены лишь двумя исследованиями [10, 26], тогда как большинство работ оценивали природные фаговые коктейли или персонализированные лизаты. Прямые сравнительные данные в клинических условиях отсутствуют.

Имеющиеся данные слишком ограничены для сравнения профиля безопасности нативных и генетически модифицированных препаратов, что необходимо учитывать при формировании регуляторного пути для инженерных фагов.

Во включенных публикациях не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях с установленной связью с введением фагов, что согласуется с данными более ранних систематических обзоров [31, 34]. Однако этот вывод основан преимущественно на небольших и неконтролируемых исследованиях с неоднородной регистрацией нежелательных явлений; несерьезные нежелательные явления (реакции при высоких внутривенных дозах, транзиторное повышение трансаминаз, желудочно-кишечные симптомы) отмечались в ряде работ. Поэтому полученные данные свидетельствуют о приемлемой переносимости фаготерапии в изученных условиях, но не доказывают ее безопасность при всех путях введения и во всех группах пациентов.

Данные об иммуногенности, полученные в исследовании Letkiewicz *et al.* (2021) [30], свидетельствуют о том, что статистически значимый рост антифаговых антител после повторных курсов не сопровождается клинически значимым снижением эффективности. Исследование Jault *et al.* (2019) [18] показало меньшую частоту нежелательных явлений в группе фагов (3/13; 23%) по сравнению с контрольной группой (7/13; 54%), что может отражать меньшую токсичность фаговых препаратов по сравнению со стандартной антибиотикотерапией.

Высокая статистическая гетерогенность (I^2=88,2%) является характерной чертой этой области исследований и вытекает непосредственно из биологической и клинической природы фаготерапии. В отличие от стандартных антибиотиков, эффективность конкретного фага определяется индивидуальной чувствительностью штамма-возбудителя, что делает прямое сравнение результатов разных исследований принципиально затрудненным.

Подгрупповой анализ по дизайну (РКИ vs нерандомизированные: 60,7% vs 54,4%) не позволил объяснить источник гетерогенности, I^2 оставался высоким в обеих подгруппах. Анализ чувствительности (диапазон 52,6–63,1%) показал, что суммарная оценка не определяется каким-либо отдельным исследованием; однако с учетом широкого интервала предсказания и несравнительного характера показателя это не следует интерпретировать как подтверждение эффективности фаготерапии.

Настоящий обзор включает исследования вплоть до февраля 2026 года, в том числе ключевые РКИ последних лет, и применяет комплексный дизайн PICOS с оценкой риска по валидированным инструментам (RoB 2, ROBINS-I, NIH). Использование logit-трансформации и поправки Хартунга–Кнаппа обеспечивает более консервативные доверительные интервалы по сравнению с нескорректированной моделью. Вместе с тем преобладание неконтролируемых исследований с серьезным риском по ROBINS-I ограничивает причинно-следственную интер-

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

претацию суммарного результата, а малое число исследований (k=8) не позволяет провести мета-регрессию по предикторам успеха.

Полученные данные позволяют сформулировать ряд практических выводов. Бактериофаговая терапия в текущем состоянии доказательной базы наиболее оправдана в качестве адъюванта к антибиотикотерапии у пациентов с рефрактерными МЛУ-инфекциями. Особенно обоснованным выглядит её применение при хронических лёгочных инфекциях *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом, где имеются данные РКИ с достоверными микробиологическими исходами.

Появление инженерных CRISPR-фагов (LBP-EC01) открывает перспективу перехода от персонализированных препаратов к фиксированным коктейлям широкого охвата без предварительного тестирования чувствительности. Это принципиально важно с практической точки зрения: персонализированные фаги требуют производственной инфраструктуры и занимают дни-недели, тогда как готовый коктейль может быть применён немедленно, как стандартный антибиотик. Для реализации этого потенциала необходимы: стандартизация критериев подбора (фагограмма vs коктейль), разработка регуляторных путей для инженерных биологических препаратов, определение оптимальных режимов дозирования и создание унифицированных определений клинического успеха.

Настоящий обзор имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, суммарная оценка основана на гетерогенной смеси дизайнов, из которых все нерандомизированные исследования получили оценку серьезного риска по ROBINS-I; преобладание исследований compassionate use создает selection bias с вероятным завышением оценки. Во-вторых, объединенная доля является несравнительной оценкой и не позволяет судить об эффекте фаготерапии относительно контрольного лечения. В-третьих, отсутствие унифицированных критериев «клинического улучшения» вносит дополнительный вклад в гетерогенность: для части исследований использовались микробиологические показатели (эрадикация, отрицательный посев), а в исследовании Pirnay *et al.* единицей анализа был эпизод инфекции. В-четвертых, исследование Samaee *et al.* оценивало профилактическое применение фагов у пациентов с COVID-19, что формально соответствует критерию исключения (3); при его исключении суммарная доля составила 52,6% (95% ДИ: 31,3–73,0%). В-пятых, при k=8 публикационная предвзятость не могла быть надежно оценена. Наконец, ни одно из включенных исследований не предоставило данных долгосрочного наблюдения более 12 месяцев, что не позволяет оценить устойчивость эффекта и частоту рецидивов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий систематический обзор и мета-анализ клинических исследований бактериофаговой терапии, охвативший публикации за период 2000–2026 годов и включавший пациентов из более чем десяти стран, позволяет сформулировать ряд обоснованных выводов о текущем состоянии доказательной базы в данной области.

Во всех включенных исследованиях фаготерапия характеризовалась приемлемой переносимостью: ни в одной публикации не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях с установленной связью с введением фагов. Вместе с тем малые размеры выборок, преобладание неконтролируемых дизайнов и неоднородная регистрация нежелательных явлений не позволяют считать безопасность доказанной для всех путей введения и групп пациентов.

Признаки клинической эффективности фаготерапии документированы в большинстве включенных исследований, однако их интерпретация требует осторожности ввиду высокой гетерогенности результатов. Эффективность в значительной мере определяется клиническим контекстом, включая нозологию, возбудителя, тип фагового препарата и путь введения. Наиболее убедительные данные получены для двух клинических ниш – хронических легочных инфекций *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом и тяжелых рефрактерных инфекций, вызванных мультирезистентными возбудителями, при применении фагов в качестве адъюванта к антибиотикотерапии. Объединенная доля пациентов с клиническим улучшением (57,2%) является несравнительной оценкой, характеризуется высокой гетерогенностью (I^2=88,2%) и широким интервалом предсказания и не позволяет оценить преимущество фаготерапии перед контрольным лечением.

Методологическое качество имеющейся доказательной базы остается неоднородным. Рандомизированные контролируемые испытания в целом характеризуются приемлемым уровнем внутренней валидности, тогда как нерандомизированные исследования и серии compassionate use несут высокий риск систематического смещения, преимущественно вследствие отсутствия контрольной группы и селективного отбора пациентов. Это ограничивает возможность причинно-следственной интерпретации суммарного результата и требует взвешенного подхода к оценке совокупных данных.

Для перехода бактериофаговой терапии из области индивидуального сострадательного применения в стандартную клиническую практику необходимо решение ряда ключевых задач, такие как проведение крупных многоцентровых РКИ Фазы 3 с унифицированными первичными исходами, стандартизация фармацевтического качества и стабильности фаговых препаратов, разработка нормативно-правовых механизмов персонализированного производства, а также получение надежных фармакокинетических и фармакодинамических данных для обоснования оптимальных режимов дозирования.

Таким образом, бактериофаговая терапия представляет собой перспективный терапевтический подход с приемлемой переносимостью в изученных условиях и реальным клиническим потенциалом в лечении инфекций, вызванных мультирезистентными возбудителями. Накопленные данные позволяют рассматривать ее применение в рамках индивидуализированной терапии у пациентов с исчерпанными стандартными опциями лечения, предпочтительно в рамках регистров и клинических исследований. Вместе с тем для формирования полноценных клинических рекомендаций широкого применения необходимы дополнительные высококачественные исследования с унифици-

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

рованной методологией и долгосрочным наблюдением.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа выполнена в рамках оказания услуг по реализации государственного задания «Обеспечение биологической безопасности в области здравоохранения» по бюджетной программе 070 «Охрана общественного здоровья» Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2026 год.

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. // Lancet. – 2024. – Vol. 404(10459). – P. 1199–1226. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1. PMID: 39299261.

2. Suttle C.A. Marine viruses — major players in the global ecosystem. // Nat Rev Microbiol. – 2007. – Vol. 5(10). – P. 801–812. DOI: 10.1038/nrmicro1750. PMID: 17853907.

3. Gordillo Altamirano F.L., Barr J.J. Phage therapy in the postantibiotic era. // Clin Microbiol Rev. – 2019. – Vol. 32(2). – P. e00066-18. DOI: 10.1128/CMR.00066-18. PMID: 30651225.

4. Hatfull G.F., Dedrick R.M., Schooley R.T. Phage therapy for antibiotic-resistant bacterial infections. // Annu Rev Med. – 2022. – Vol. 73. – P. 197–211. DOI: 10.1146/annurev-med-080219-013420. PMID: 34428079.

5. Kim, M.K., Chen, Q., Echterhof, A. et al. A blueprint for broadly effective bacteriophage-antibiotic cocktails against bacterial infections. Nat Commun 15, 9987 (2024). PMID: 39609398 DOI: 10.1038/s41467-024-53994-9.

6. Skurnik, M., Alkalay-Oren, S., Boon, M. et al. Phage therapy. Nat Rev Methods Primers 5, 9 (2025). https://doi.org/10.1038/s43586-024-00377-5.

7. Luong, T., Salabarria, AC., Edwards, R.A. et al. Standardized bacteriophage purification for personalized phage therapy. Nat Protoc 15, 2867–2890 (2020). PMID: 32709990 DOI: 10.1038/s41596-020-0346-0.

8. Pirnay J.-P., Djebara S., Steurs G., Griselain J., Cochez C., De Soir S., Glonti T., Spiessens A., Vanden Berghe E., Green S., Wagemans J., Lood C., Schrevens E., Chanishvili N., Kutateladze M., de Jode M., Ceyssens P.-J., Draye J.-P., Verbeken G., De Vos D., Rose T., Onsea J., Van Nieuwenhuyse B., Soentjens P., Lavigne R., Merabishvili M. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study. // Nat Microbiol. – 2024. – Vol. 9(6). – P. 1434–1453. DOI: 10.1038/s41564-024-01705-x. PMID: 38834776.

9. Teklemariam AD, Al Hindi R, Qadri I, Alharbi MG, Hashem AM, Alrefaei AA, Basamad NA, Haque S, Alamri T, Harakeh S. Phage cocktails - an emerging approach for the control of bacterial infection with major emphasis on foodborne pathogens. Biotechnol Genet Eng Rev. 2024 Apr;40(1):36-64. doi: 10.1080/02648725.2023.2178870. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36927397.

10. Kim P., Sanchez A.M., Penke T.J.R., Tuson H.H., Kime J.C., McKee R.W., Slone W.L., Conley N.R., McMillan L.J., Prybol C.J., Garofolo P.M. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of LBP-EC01, a CRISPR-Cas3-enhanced bacteriophage cocktail, in uncomplicated urinary tract infections due to Escherichia coli (ELIMINATE): the randomised, open-label, first part of a two-part phase 2 trial. // Lancet Infect Dis. – 2024. – Vol. 24(12). – P. 1319–1332. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00424-9. PMID: 39134085.

11. Adler, B.A., Hessler, T., Cress, B.F. et al. Broad-spectrum CRISPR-Cas13a enables efficient phage genome editing. Nat Microbiol 7, 1967–1979 (2022). https://doi.org/10.1038/s41564-022-01258-x. PMID: 36316451.

12. Zhang X, Zhang C, Liang C, Li B, Meng F, Ai Y. CRISPR-Cas9 Based Bacteriophage Genome Editing. Microbiol Spectr. 2022 Aug 31;10(4):e0082022. doi: 10.1128/spectrum.00820-22. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35880867; PMCID: PMC9430736.

13. Song Zhang, Jin-Chul Kim, Juhee Ahn. Phage engineering strategies to expand host range for controlling antibiotic-resistant pathogens. Microbiological Research, Volume 300, 2025, 128278. PMID: 40652883 DOI: 10.1016/j.micres.2025.128278.

14. Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., McKenzie J.E. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. // BMJ. – 2021. – Vol. 372. – P. n160. PMID: 33782057.

15. Popay J., Roberts H., Sowden A., Petticrew M., Arai L., Rodgers M., Britten N., with Roen K., Duffy S. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews. // ESRC Methods Programme. – 2006.

16. McCallin S., Sarker S.A., Sultana S., Oechslin F., Brüssow H. Metagenome analysis of Russian and Georgian Pyophage cocktails and a placebo-controlled safety trial of single phage versus phage cocktail in healthy Staphylococcus aureus carriers. // Environ Microbiol. – 2018. – Vol. 20(9). – P. 3278–3293. DOI: 10.1111/1462-2920.14310. PMID: 30051571.

17. Chen W.H., Woolston J., Grant-Beurmann S., Robinson C.K., Bansal G., Nkeze J., Permala-Booth J., Fraser C.M., Tennant S.M., Shriver M.C., Pasetti M.F., Liang Y., Kotloff K.L., Sulakvelidze A., Schwartz J.A. Safety and tolerability of ShigActive™, a Shigella spp. targeting bacteriophage preparation, in a Phase 1 randomized, double-blind, controlled clinical trial. // Antibiotics. – 2024. – Vol. 13(9). – P. 858. DOI: 10.3390/antibiotics13090858. PMID: 39335031.

18. Jault P., Leclerc T., Jennes S., Pirnay J.P., Que Y.-A., Resch G., Rousseau A.F., Ravat F., Carsin H., Le Floch R., Schaal J.V., Soler C., Fevre C., Arnaud I., Bretaudeau L., Gabard J. 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. – Vol. 19(1). – P. 35–45. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30482-1. PMID: 30292481.

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

19. Weiner I., Kahan-Hanum M., Buchstab N., Zelcbuch L., Navok S., Sherman I., Nicenboim J., Axelrod T., Berko-Ashur D., Olshina M., Mordoch R., Jablonska J., Gera-Inbar T., Vainberg-Slutskin I., Blumenfeld B., Sberro-Livnat H., Moses A., Nevenzel H., Levy-Saar I., Gold J., Goldberg M., Tchernorudsky N., Ben-Yishay N., Cohen T., Kario E., Levovich I., Safonov R., Tzur Y., Zarchin Y., Lev V., Elharar Y., Safyon-Gartman E., Gahali-Sass I., Puttagunta S., Ussery X., Vilchez R., Rappo U., Zak N., Golembo M., Cohen A., Koff J., Kerem E., Sorek R., Bassan M. Phage therapy with nebulized cocktail BX004-A for chronic Pseudomonas aeruginosa infections in cystic fibrosis: a randomized first-in-human trial. // Nat Commun. – 2025. – Vol. 16. – P. 5579 DOI: 10.1038/s41467-025-60598-4. PMID: 40593506.

20. Leitner L., Ujmajuridze A., Chanishvili N., Goderdzishvili M., Chkonia I., Rigvava S., Chkhotua A., Changashvili G., McCallin S., Schneider M.P., Liechti M.D., Mehnert U., Bachmann L.M., Sybesma W., Kessler T.M. Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. // Lancet Infect Dis. – 2021. – Vol. 21(3). – P. 427–436. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30330-3. PMID: 32949500.

21. Verma V., Devi A., Jhunjhunwala B., Kumar R., Singh J., Pandey M.C., Patwa A. Evaluation of the safety and efficacy of Ganga Water-Phage Therapy plus standard medical therapy compared to standard medical therapy alone for Helicobacter pylori-related dyspepsia: a randomized controlled trial. // Cureus. – 2025. – Vol. 17(11). – P. e97383. DOI: 10.7759/cureus.97383. PMID: 41431561.

22. Bruttin A., Brüssow H. Human volunteers receiving Escherichia coli phage T4 orally: a safety test of phage therapy. // Antimicrob Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49(7). – P. 2874–2878. DOI: 10.1128/AAC.49.7.2874-2878.2005. PMID: 15980363.

23. Nir-Paz R., Onallah H., Dekel M., Gellman Y.N., Haze A., Ben-Ami R., Braunstein R., Hazan R., Dror D., Oster Y., Cherniak M., Attal F., Barbosa A.R., Dordio H., Wagner A., Jones-Dias D., Neves J., Barreto M., Leandro C., Côrte-Real S., Garcia M. Randomized double-blind study on safety and tolerability of TP-102 phage cocktail in patients with infected and non-infected diabetic foot ulcers. // Med. – 2025. – Vol. 6(5). – P. 100565. DOI: 10.1016/j.medj.2024.11.018. PMID: 39740667.

24. Samaee H.R., Eslami G., Rahimzadeh G., Saeedi M., Davoudi Badabi A., Asare-Addo K., Nokhodchi A., Roozbeh F., Moosazadeh M., Ghasemian R., Alikhani A., Rezai M.S. Inhalation phage therapy as a new approach to preventing secondary bacterial pneumonia in patients with moderate to severe COVID-19: a double-blind clinical trial study. // J Drug Deliv Sci Technol. – 2023. – Vol. 84. – P. 104486. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.104486. PMID: 37123173.

25. Międzybrodzki R., Borysowski J., Weber-Dąbrowska B., Fortuna W., Letkiewicz S., Szufnarowski K., Pawełczyk Z., Rogóż P., Kłak M., Wojtasik E., Górski A. Clinical aspects of phage therapy. // Adv Virus Res. – 2012. – Vol. 83. – P. 73–121. DOI: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00003-7. PMID: 22748809.

26. Dedrick R.M., Smith B.E., Cristinziano M., Freeman K.G., Jacobs-Sera D., Belessis Y., Brown A.W., Cohen K.A., Davidson R.M., van Duin D., Gainey A., Berastegui Garcia C., George C.R.R., Haidar G., Ip W., Iredell J., Khatami A., Little J.S., Malmivaara K., McMullan B.J., Michalik D.E., Moscatelli A., Nick J.A., Tupayachi Ortiz M.G., Polenakovik H.M., Robinson P.D., Skurnik M., Solomon D.A., Soothill J., Spencer H., Wark P., Worth A., Schooley R.T., Benson C.A., Hatfull G.F. Phage therapy of Mycobacterium infections: compassionate use of phages in 20 patients with drug-resistant mycobacterial disease. // Clin Infect Dis. – 2023. – Vol. 76(1). – P. 103–112. DOI: 10.1093/cid/ciac453. PMID: 35676823.

27. Chan B.K., Stanley G.L., Kortright K.E., Vill A.C., Modak M., Ott I.M., Sun Y., Würstle S., Grun C.N., Kazmierczak B.I., Rajagopalan G., Harris Z.M., Britto C.J., Stewart J., Talwalkar J.S., Appell C.R., Chaudary N., Jagpal S.K., Jain R., Kanu A., Quon B.S., Reynolds J.M., Teneback C.C., Mai Q.-A., Shabanova V., Turner P.E., Koff J.L. Personalized inhaled bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. // Nat Med. – 2025. – Vol. 31(5). – P. 1494–1501. DOI: 10.1038/s41591-025-03678-8. PMID: 40301561.

28. Petrovic Fabijan A., Lin R.C.Y., Ho J., Maddocks S., Ben Zakour N.L., Iredell J.R. Safety of bacteriophage therapy in severe Staphylococcus aureus infection. // Nat Microbiol. – 2020. – Vol. 5. – P. 465–472. DOI: 10.1038/s41564-019-0634-z. PMID: 32066959.

29. Doub J.B., Johnson A.J., Nandi S., Ng V., Manson T., Lee M., Chan B.K. Experience using adjuvant bacteriophage therapy for the treatment of 10 recalcitrant periprosthetic joint infections: a case series. // Clin Infect Dis. – 2023. – Vol. 76(3). – P. e1463–e1466. DOI: 10.1093/cid/ciac694. PMID: 36104853.

30. Letkiewicz S., Łusiak-Szelachowska M., Międzybrodzki R., Zaczek M., Weber-Dąbrowska B., Górski A. Low immunogenicity of intravesical phage therapy for urogenitary tract infections. // Antibiotics. – 2021. – Vol. 10. – P. 627. DOI: 10.3390/antibiotics10060627. PMID: 34070276.

31. Aslam S. Bacteriophage therapy as a treatment option for transplant infections. // Curr Opin Infect Dis. – 2020. – Vol. 33(4). – P. 298–303. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000658. PMID: 32657966.

32. Uyttebroek S., Merabishvili M., Pirnay J.-P., et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. // Lancet Infect Dis. – 2022. – Vol. 22. – P. e208–e220. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00612-5. PMID: 35248167.

33. Onallah H., Hazan R., Nir-Paz R., et al. Compassionate use of bacteriophages for failed persistent infections during the first 5 years of the Israeli Phage Therapy Center. // Open Forum Infect Dis. – 2023. – Vol. 10(5). – Article ofad221. DOI: 10.1093/ofid/ofad221. PMID: 37234511.

34. Stacey H.J., De Soir S., Jones J.D. The safety and efficacy of phage therapy: a systematic review of clinical and safety trials. // Antibiotics. – 2022. – Vol. 11(10). – P. 1340. DOI: 10.3390/antibiotics11101340. PMID: 36289998.

REFERENCES

1. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators.

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. // Lancet. – 2024. – Vol. 404(10459). – P. 1199–1226. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1. PMID: 39299261.

2. Suttle C.A. Marine viruses — major players in the global ecosystem. // Nat Rev Microbiol. – 2007. – Vol. 5(10). – P. 801–812. DOI: 10.1038/nrmicro1750. PMID: 17853907.

3. Gordillo Altamirano F.L., Barr J.J. Phage therapy in the postantibiotic era. // Clin Microbiol Rev. – 2019. – Vol. 32(2). – P. e00066-18. DOI: 10.1128/CMR.00066-18. PMID: 30651225.

4. Hatfull G.F., Dedrick R.M., Schooley R.T. Phage therapy for antibiotic-resistant bacterial infections. // Annu Rev Med. – 2022. – Vol. 73. – P. 197–211. DOI: 10.1146/annurev-med-080219-013420. PMID: 34428079.

5. Kim, M.K., Chen, Q., Echterhof, A. et al. A blueprint for broadly effective bacteriophage-antibiotic cocktails against bacterial infections. Nat Commun 15, 9987 (2024). PMID: 39609398 DOI: 10.1038/s41467-024-53994-9.

6. Skurnik, M., Alkalay-Oren, S., Boon, M. et al. Phage therapy. Nat Rev Methods Primers 5, 9 (2025). https://doi.org/10.1038/s43586-024-00377-5.

7. Luong, T., Salabarria, AC., Edwards, R.A. et al. Standardized bacteriophage purification for personalized phage therapy. Nat Protoc 15, 2867–2890 (2020). PMID: 32709990 DOI: 10.1038/s41596-020-0346-0.

8. Pirnay J.-P., Djebara S., Steurs G., Griselain J., Cochez C., De Soir S., Glonti T., Spiessens A., Vanden Berghe E., Green S., Wagemans J., Lood C., Schrevens E., Chanishvili N., Kutateladze M., de Jode M., Ceyssens P.-J., Draye J.-P., Verbeken G., De Vos D., Rose T., Onsea J., Van Nieuwenhuyse B., Soentjens P., Lavigne R., Merabishvili M. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study. // Nat Microbiol. – 2024. – Vol. 9(6). – P. 1434–1453. DOI: 10.1038/s41564-024-01705-x. PMID: 38834776.

9. Teklemariam AD, Al Hindi R, Qadri I, Alharbi MG, Hashem AM, Alrefaei AA, Basamad NA, Haque S, Alamri T, Harakeh S. Phage cocktails - an emerging approach for the control of bacterial infection with major emphasis on foodborne pathogens. Biotechnol Genet Eng Rev. 2024 Apr;40(1):36-64. doi: 10.1080/02648725.2023.2178870. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36927397.

10. Kim P., Sanchez A.M., Penke T.J.R., Tuson H.H., Kime J.C., McKee R.W., Slone W.L., Conley N.R., McMillan L.J., Prybol C.J., Garofolo P.M. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of LBP-EC01, a CRISPR-Cas3-enhanced bacteriophage cocktail, in uncomplicated urinary tract infections due to Escherichia coli (ELIMINATE): the randomised, open-label, first part of a two-part phase 2 trial. // Lancet Infect Dis. – 2024. – Vol. 24(12). – P. 1319–1332. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00424-9. PMID: 39134085.

11. Adler, B.A., Hessler, T., Cress, B.F. et al. Broad-spectrum CRISPR-Cas13a enables efficient phage genome editing. Nat Microbiol 7, 1967–1979 (2022). https://doi.org/10.1038/s41564-022-01258-x. PMID: 36316451.

12. Zhang X, Zhang C, Liang C, Li B, Meng F, Ai Y. CRISPR-Cas9 Based Bacteriophage Genome Editing. Microbiol Spectr. 2022 Aug 31;10(4):e0082022. doi: 10.1128/spectrum.00820-22. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35880867; PMCID: PMC9430736.

13. Song Zhang, Jin-Chul Kim, Juhee Ahn. Phage engineering strategies to expand host range for controlling antibiotic-resistant pathogens. Microbiological Research, Volume 300, 2025, 128278. PMID: 40652883 DOI: 10.1016/j.micres.2025.128278.

14. Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., McKenzie J.E. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. // BMJ. – 2021. – Vol. 372. – P. n160. PMID: 33782057.

15. Popay J., Roberts H., Sowden A., Petticrew M., Arai L., Rodgers M., Britten N., with Roen K., Duffy S. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews. // ESRC Methods Programme. – 2006.

16. McCallin S., Sarker S.A., Sultana S., Oechslin F., Brüssow H. Metagenome analysis of Russian and Georgian Pyophage cocktails and a placebo-controlled safety trial of single phage versus phage cocktail in healthy Staphylococcus aureus carriers. // Environ Microbiol. – 2018. – Vol. 20(9). – P. 3278–3293. DOI: 10.1111/1462-2920.14310. PMID: 30051571.

17. Chen W.H., Woolston J., Grant-Beurmann S., Robinson C.K., Bansal G., Nkeze J., Permala-Booth J., Fraser C.M., Tennant S.M., Shriver M.C., Pasetti M.F., Liang Y., Kotloff K.L., Sulakvelidze A., Schwartz J.A. Safety and tolerability of ShigActive™, a Shigella spp. targeting bacteriophage preparation, in a Phase 1 randomized, double-blind, controlled clinical trial. // Antibiotics. – 2024. – Vol. 13(9). – P. 858. DOI: 10.3390/antibiotics13090858. PMID: 39335031.

18. Jault P., Leclerc T., Jennes S., Pirnay J.P., Que Y.-A., Resch G., Rousseau A.F., Ravat F., Carsin H., Le Floch R., Schaal J.V., Soler C., Fevre C., Arnaud I., Bretaudeau L., Gabard J. 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. – Vol. 19(1). – P. 35–45. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30482-1. PMID: 30292481.

19. Weiner I., Kahan-Hanum M., Buchstab N., Zelcbuch L., Navok S., Sherman I., Nicenboim J., Axelrod T., Berko-Ashur D., Olshina M., Mordoch R., Jablonska J., Gera-Inbar T., Vainberg-Slutskin I., Blumenfeld B., Sberro-Livnat H., Moses A., Nevenzel H., Levy-Saar I., Gold J., Goldberg M., Tchernorudsky N., Ben-Yishay N., Cohen T., Kario E., Levovich I., Safonov R., Tzur Y., Zarchin Y., Lev V., Elharar Y., Safyon-Gartman E., Gahali-Sass I., Puttagunta S., Ussery X., Vilchez R., Rappo U., Zak N., Golembo M., Cohen A., Koff J., Kerem E., Sorek R., Bassan M. Phage therapy with nebulized cocktail BX004-A for chronic Pseudomonas aeruginosa infections in cystic fibrosis: a randomized first-

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

in-human trial. // Nat Commun. – 2025. – Vol. 16. – P. 5579. DOI: 10.1038/s41467-025-60598-4. PMID: 40593506.

20. Leitner L., Ujmajuridze A., Chanishvili N., Goderdzishvili M., Chkonia I., Rigvava S., Chkhotua A., Changashvili G., McCallin S., Schneider M.P., Liechti M.D., Mehnert U., Bachmann L.M., Sybesma W., Kessler T.M. Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. // Lancet Infect Dis. – 2021. – Vol. 21(3). – P. 427–436. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30330-3. PMID: 32949500.

21. Verma V., Devi A., Jhunjhunwala B., Kumar R., Singh J., Pandey M.C., Patwa A. Evaluation of the safety and efficacy of Ganga Water-Phage Therapy plus standard medical therapy compared to standard medical therapy alone for Helicobacter pylori-related dyspepsia: a randomized controlled trial. // Cureus. – 2025. – Vol. 17(11). – P. e97383. DOI: 10.7759/cureus.97383. PMID: 41431561.

22. Bruttin A., Brüssow H. Human volunteers receiving Escherichia coli phage T4 orally: a safety test of phage therapy. // Antimicrob Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49(7). – P. 2874–2878. DOI: 10.1128/AAC.49.7.2874-2878.2005. PMID: 15980363.

23. Nir-Paz R., Onallah H., Dekel M., Gellman Y.N., Haze A., Ben-Ami R., Braunstein R., Hazan R., Dror D., Oster Y., Cherniak M., Attal F., Barbosa A.R., Dordio H., Wagner A., Jones-Dias D., Neves J., Barreto M., Leandro C., Côrte-Real S., Garcia M. Randomized double-blind study on safety and tolerability of TP-102 phage cocktail in patients with infected and non-infected diabetic foot ulcers. // Med. – 2025. – Vol. 6(5). – P. 100565. DOI: 10.1016/j.medj.2024.11.018. PMID: 39740667.

24. Samaee H.R., Eslami G., Rahimzadeh G., Saeedi M., Davoudi Badabi A., Asare-Addo K., Nokhodchi A., Roozbeh F., Moosazadeh M., Ghasemian R., Alikhani A., Rezai M.S. Inhalation phage therapy as a new approach to preventing secondary bacterial pneumonia in patients with moderate to severe COVID-19: a double-blind clinical trial study. // J Drug Deliv Sci Technol. – 2023. – Vol. 84. – P. 104486. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.104486. PMID: 38013953.

25. Międzybrodzki R., Borysowski J., Weber-Dąbrowska B., Fortuna W., Letkiewicz S., Szufnarowski K., Pawełczyk Z., Rogóż P., Kłak M., Wojtasik E., Górski A. Clinical aspects of phage therapy. // Adv Virus Res. – 2012. – Vol. 83. – P. 73–121. DOI: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00003-7. PMID: 22748809.

26. Dedrick R.M., Smith B.E., Cristinziano M., Freeman K.G., Jacobs-Sera D., Belessis Y., Brown A.W., Cohen K.A., Davidson R.M., van Duin D., Gainey A., Berastegui Garcia C., George C.R.R., Haidar G., Ip W., Iredell J., Khatami A., Little J.S., Malmivaara K., McMullan B.J., Michalik D.E., Moscatelli A., Nick J.A., Tupayachi Ortiz M.G., Polenakovik H.M., Robinson P.D., Skurnik M., Solomon D.A., Soothill J., Spencer H., Wark P., Worth A., Schooley R.T., Benson C.A., Hatfull G.F. Phage therapy of Mycobacterium infections: compassionate use of phages in 20 patients with drug-resistant mycobacterial disease. // Clin Infect Dis. – 2023. – Vol. 76(1). – P. 103–112. DOI: 10.1093/cid/ciac453. PMID: 35676823.

27. Chan B.K., Stanley G.L., Kortright K.E., Vill A.C., Modak M., Ott I.M., Sun Y., Würstle S., Grun C.N., Kazmierczak B.I., Rajagopalan G., Harris Z.M., Britto C.J., Stewart J., Talwalkar J.S., Appell C.R., Chaudary N., Jagpal S.K., Jain R., Kanu A., Quon B.S., Reynolds J.M., Teneback C.C., Mai Q.-A., Shabanova V., Turner P.E., Koff J.L. Personalized inhaled bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. // Nat Med. – 2025. – Vol. 31(5). – P. 1494–1501. DOI: 10.1038/s41591-025-03678-8. PMID: 40301561.

28. Petrovic Fabijan A., Lin R.C.Y., Ho J., Maddocks S., Ben Zakour N.L., Iredell J.R. Safety of bacteriophage therapy in severe Staphylococcus aureus infection. // Nat Microbiol. – 2020. – Vol. 5. – P. 465–472. DOI: 10.1038/s41564-019-0634-z. PMID: 32066959.

29. Doub J.B., Johnson A.J., Nandi S., Ng V., Manson T., Lee M., Chan B.K. Experience using adjuvant bacteriophage therapy for the treatment of 10 recalcitrant periprosthetic joint infections: a case series. // Clin Infect Dis. – 2023. – Vol. 76(3). – P. e1463–e1466. DOI: 10.1093/cid/ciac694. PMID: 36104853.

30. Letkiewicz S., Łusiak-Szelachowska M., Międzybrodzki R., Zaczek M., Weber-Dąbrowska B., Górski A. Low immunogenicity of intravesical phage therapy for urogenitary tract infections. // Antibiotics. – 2021. – Vol. 10. – P. 627. DOI: 10.3390/antibiotics10060627. PMID: 34070276.

31. Aslam S. Bacteriophage therapy as a treatment option for transplant infections. // Curr Opin Infect Dis. – 2020. – Vol. 33(4). – P. 298–303. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000658. PMID: 32657966.

32. Uyttebroek S., Merabishvili M., Pirnay J.-P., et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. // Lancet Infect Dis. – 2022. – Vol. 22. – P. e208–e220. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00612-5. PMID: 35248167.

33. Onallah H., Hazan R., Nir-Paz R., et al. Compassionate use of bacteriophages for failed persistent infections during the first 5 years of the Israeli Phage Therapy Center. // Open Forum Infect Dis. – 2023. – Vol. 10(5). – Article ofad221. DOI: 10.1093/ofid/ofad221. PMID: 37234511.

34. Stacey H.J., De Soir S., Jones J.D. The safety and efficacy of phage therapy: a systematic review of clinical and safety trials. // Antibiotics. – 2022. – Vol. 11(10). – P. 1340. DOI: 10.3390/antibiotics11101340. PMID: 36289998.

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

УДК: 616-036.22-085:579.61

БАКТЕРИОФАГТАРДЫҢ БАКТЕРИЯЛЫҚ ИНФЕКЦИЯЛАРДАҒЫ КЛИНИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ МЕН ҚАУІПСІЗДІГІНЕ ЖҮЙЕЛІ ШОЛУ ЖӘНЕ МЕТА-ТАЛДАУ

Сихаева Н.С.[1*], Дюсенбекова А.С.[1], Бекешева К.Б.[1], Есенбекова Н.А.[1], Каналин Ж.Д.[1], Рсалиев А.С.[1], Абдураимов Е.О.[1]

[1] «QazBioPharm» Ұлттық холдингі» акционерлік қоғамы, Қорғалжын тасжолы 13/5, Астана, 010000, Қазақстан
** Корреспонденция авторы: n.sihaeva@qbp-holding.kz*

АБСТРАКТ

Көптеген дәрілерге төзімді (КДТ) бактериялар тудыратын инфекциялардың көбеюі баламалы терапевтік стратегияларды әзірлеуді заманауи медицинаның басымдығына айналдырады. Бактериофаг терапиясы төзімді инфекцияларды емдеудің перспективалық әдісі ретінде қарастырылады, бірақ клиникалық деректерді жүйелі түрде жалпылау өзекті мәселе болып қала береді. Шолудың мақсаты – адамдарда бактериофагтық терапияны қолдану жөніндегі клиникалық деректерді жүйелі түрде жинақтау және клиникалық жақсару байқалған пациенттердің үлесін бағалау.

PubMed/MEDLINE, Embase және Cochrane Central дерекқорларында жүйелі іздеу жүргізілді (2000 жылғы қаңтар – 2026 жылғы ақпан). Рандомизацияланған бақыланатын сынақтар (РБС), когорттық зерттеулер, жағдайлар сериясы және қатысушылардың саны ≥3 болатын жанашырлықпен қолдану (compassionate use) зерттеулері қамтылды. Бастапқы нәтиже – клиникалық жақсарған науқастардың үлесі. Мета-талдау кездейсоқ эффект моделін қолдану арқылы жүзеге асырылды (ДерСимониан-Лэрд әдісі, logit-трансформациясы, Хартунг-Кнапп түзетуі). Жүйелік қателік қаупі RoB 2 (РБС үшін) және ROBINS-I (рандомизацияланбаған сынақтар үшін) құралдарымен бағаланды. Шолу PRISMA 2020 нұсқаулығына сәйкес жасалды.

Нәтижесінде қорытынды талдауға 10-нан астам елден 17 зерттеу (683 пациент; 9 РБС, 1 рандомизацияланған бақыланбайтын зерттеу және 7 рандомизацияланбаған зерттеу) кірді. Ең көп зерттелген қоздырғыштар *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* және *Escherichia coli* болды. Клиникалық жақсару байқалған пациенттердің біріктірілген үлесі 57,2% құрады (СА 95%: 35,9%–76,1%; k=8, N=393) бұл ретте зерттеулер арасындағы гетерогенділік жоғары болды (I^2=88,2%, болжам аралығы 10,7–93,7%). Әрбір зерттеуді кезекпен алып тастағанда (leave-one-out) біріктірілген үлес 52,6–63,1% аралығында болды. Қарастырылған жарияланымдарда фагтарды қолданумен себептік байланысы расталған ауыр жағымсыз құбылыстар туралы хабарланбаған. Төрт РБС-да жүйелі қателік қаупі төмен болды.

Қорытындылай келе, жарияланған зерттеулерде бактериофагтық терапияның көтерімділігі қолайлы болды, фагтармен байланысты елеулі жағымсыз құбылыстар туралы хабарланбады және клиникалық пайда белгілері байқалды, ең алдымен КДТ инфекциялар кезінде антибиотиктік терапияға қосымша ретінде қолданылғанда. Жоғары гетерогенділік, бақыланбайтын зерттеу дизайндарының басым болуы және біріктірілген бағалаудың салыстырмалы емес сипаты фаготерапияның стандартты еммен салыстырғандағы тиімділігі туралы қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді. Нәтиже көрсеткіштері стандартталған және жағымсыз құбылыстар жүйелі түрде тіркелетін ірі көпорталықты РБС, сондай-ақ фаг препараттарының фармацевтикалық сапасын стандарттау қажет.

Кілт сөздер: бактериофаг терапиясы, көптеген дәрілерге төзімді инфекциялар, жүйелі шолу, мета-талдау, клиникалық сынақтар.

UDC: 616-036.22-085:579.61

A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF BACTERIOPHAGES IN BACTERIAL INFECTIONS

N.S. Sikhayeva[1*], Dyussenbekova A.S.[1], Bekeshova K.B.[1], Esenbekova N.A.[1], Kanalyn Zh.D.[1], Rsaliyev A.S.[1], Abduraimov Y.O.[1]

[1] Joint stock company «National Holding «QazBioPharm», Korgalzhyn highway 13/5, Astana, 010000, Kazakhstan
**Corresponding author: n.sihaeva@qbp-holding.kz*

ABSTRACT

The growing number of infections caused by multidrug-resistant bacteria (MDR) makes the development of alternative therapeutic strategies a priority of modern medicine. Bacteriophage therapy is considered as a promising method for the treatment of resistant infections; however, a systematic synthesis of clinical data remains an urgent task. The purpose of this review is to systematically summarize clinical data on bacteriophage therapy in humans and estimate the proportion of patients with clinical improvement.

A systematic search was performed in the PubMed/MEDLINE, Embase, and Cochrane CENTRAL databases (January 2000 - February 2026). Randomized controlled trials (RCTs), cohort studies, case series, and compassionate use studies with ≥3 participants were included. Primary outcome – percentage of patients with clinical improvement. The meta-analysis was

DOI: 10.11134/btp.3.2026.45

performed using a random effects model (DerSimonian–Laird method, logit transformation, Hartung–Knapp correction). The risk of systematic error was assessed using the RoB 2 (for RCTs) and ROBINS-I (for non-randomized studies) instruments. The review was carried out in accordance with the PRISMA 2020 guidelines.

As a result, the final analysis included 17 studies (683 patients; 9 RCTs, 1 randomized uncontrolled study, and 7 nonrandomized studies) from more than 10 countries. The most studied pathogens were *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli.* The pooled proportion of patients with clinical improvement was 57.2% (95% CI: 35.9–76.1%; k=8, N=393), with high heterogeneity (I^2=88.2%; prediction interval: 10.7–93.7%). In the leave-one-out analysis, the pooled proportion ranged from 52.6% to 63.1%. The reviewed publications did not report any serious adverse events with a confirmed relationship to phage administration. Four RCTs had a low risk of bias.

In conclusion, published studies showed acceptable tolerability of bacteriophage therapy, with no reports of phage-related serious adverse events, and evidence suggestive of clinical benefit, particularly as an adjunct to antibiotic therapy for MDR infections. High heterogeneity, the predominance of uncontrolled study designs, and the noncomparative nature of the pooled estimate preclude conclusions about the efficacy of phage therapy relative to standard treatment. Large multicenter RCTs with standardized outcomes and systematic recording of adverse events are needed, along with standardization of the pharmaceutical quality of phage preparations.

Keywords: bacteriophage therapy, multidrug-resistant infections, systematic review, meta-analysis, clinical trials.