На правах рукописи



ШЕРАЛИЕВ ТААЛАЙБЕК УСЕНАЛИЕВИЧ

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА С ПРИМЕНЕНИЕМ АДЪЮВАНТНОЙ БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИИ

3.1.8. Травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Павлов Виталий Викторович

Официальные оппоненты:

Божкова Светлана Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научное отделение профилактики и лечения раневой инфекции, заведующая

Рукин Ярослав Алексеевич - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Института хирургии, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2026 г. в _____ч. на заседании диссертационного совета 21.1.047.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17 и на сайте http://niito.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.047.01
доктор медицинских наук, доцент  Кирилова Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава относится к наиболее результативным вмешательствам современной ортопедии, однако рост числа первичных и ревизионных операций неизбежно увеличивает абсолютное число инфекционных осложнений. Перипротезная инфекция (ППИ) требует повторных госпитализаций и операций, длительной антибактериальной терапии, сопряжена с функциональными потерями и нередко завершается удалением эндопротеза. Ревизионное эндопротезирование сопряжено с повышенной вероятностью возникновения перипротезной инфекции (ППИ). Клинический профиль таких пациентов характеризуется высокой степенью сложности, что обусловлено отягощенным анамнезом: многократными хирургическими вмешательствами в прошлом, костным и мягкотканным дефицитом, а также длительным применением антибактериальных препаратов (Олейник Ю.В. и соавт., 2026; Божкова С.А. и соавт., 2024; Павлов В.В. и соавт., 2019, Рукин Я.А. и соавт., 2025).

Клинический термин «рецидив» объединяет неодинаковые события: собственно, рецидив ППИ и повторную ППИ. Очередное клиническое проявление ППИ может возникнуть сразу после ее лечения (недели, месяцы), а также через длительный период времени − спустя несколько лет. Его может вызывать филогенетически родственный штамм исходному, стартовому возбудителю, что следует рассматривать как собственно рецидив ППИ, либо новый микроорганизм, не имеющий филогенетического родства или относящийся к другому виду и роду микроорганизмов, что должно расцениваться как новая самостоятельная ППИ (самостоятельная нозология) (Кечин А.А. и соавт., 2025). Регистрация рецидивов ППИ только в первые 52 недели после операции недооценивает более поздние события повторных случаев развития рецидивов ППИ, тогда как объединение всех сроков без определения точки отсчета затрудняет сравнение результатов лечения ППИ. Дополнительная проблема состоит в том, что инфекционный и ортопедический исходы лечения ППИ не совпадают: купирование инфекции после удаления имплантата может сопровождаться выраженным функциональным (ортопедическим) дефицитом (Bozhkova S.A. и соавт., 2023; Hartman C.W. и соавт., 2022; Renz N. и соавт., 2022; Wimmer M.D. и соавт., 2020).

Биопленка, внутриклеточная персистенция и антибиотикорезистентность ограничивают возможности стандартной терапии ППИ. Бактериологическое исследование и фенотипическая антибиотикограмма остаются основой для принятия клинического решения, но не всегда позволяют отличить реактивацию прежнего штамма при рецидиве от нового случая

инфицирования. Полногеномное секвенирование (WGS) дает возможность сопоставить коровый (базовый) геном повторных изолятов, определить их типы последовательностей и набор генов резистентности, тем самым найти различия между штаммами бактерий. Такое исследование способно дополнить понимание этиологии ППИ, ее клинические проявления, но не подменяет фенотипическую оценку чувствительности к антибиотикам и само по себе не определяет объем хирургического вмешательства. С учетом роста антибиотикорезистентности микроорганизмов интерес к таким исследованиям только нарастает (Кечин А.А. и соавт., 2025; Bortolaia V. и соавт., 2020; Ito T. и соавт., 2009; Larsen M.V. и соавт., 2012; Nabal Díaz S.G. и соавт., 2022; Overbeek R. и соавт., 2014; Prjibelski A. и соавт., 2020; Price M.N. и соавт., 2010; Trobos M. и соавт., 2022; Wildeman P. и соавт., 2020).

Внедрение бактериофагов в лечение ППИ, вызванной антибиотикорезистентными штаммами, обусловлено их специфическим литическим действием в отношении бактерий, потенциальной активностью в составе биопленки и возможностью сочетания с антибиотиками. Клиническая доказательная база эффективности фаготерапии при ППИ пока состоит преимущественно из отдельных наблюдений и малых клинических серий. Способы доставки фагов и режимы их введения разнообразны, а подбор препарата зависит от наличия активного фага в библиотеках, при этом сравнительные исследования применения фагов у пациентов с ППИ с контрольными группами почти отсутствуют. Поэтому фаготерапию следует рассматривать как адъювантный (дополнительный) персонализированный компонент комплексного лечения ППИ, а не как замену хирургической санации и системной антибактериальной терапии (Гордина Е.М. и соавт., 2026; Ландышев Н.Н. и соавт., 2020; Шералиев Т.У. и соавт., 2024; Cano E.J. и соавт., 2021; Doub J.B. и соавт., 2023; Ferry T. и соавт., 2020; Kovacs C.J. и соавт., 2023; Suh G.A. и соавт., 2022; Tkhilaishvili T. и соавт., 2020).

Настоящая работа объединяет три последовательных этапа. Ретроспективный анализ 302 пациентов определяет структуру рецидивов и клинических исходов. WGS 20 изолятов Staphylococcus aureus от 13 пациентов уточняет природу отдельных повторных рецидивов ППИ. Нерандомизированное сравнительное исследование 39 пациентов оценивает переносимость и среднесрочные результаты адъювантной персонализированной бактериофаготерапии.

Степень разработанности темы исследования

Существенный вклад в разработку отечественных подходов к диагностике и лечению ППИ внесли Р.М. Тихилов, С.А. Божкова и В.А. Артюхов, А.М. Ермаков, В.Ю. Мурылев: в их работах и клинических рекомендациях обоснованы принципы диагностики имплантат-ассоциированной

инфекции, дифференцированного выбора санирующих операций и схем антибактериальной терапии, показаны различия результатов лечения ППИ тазобедренного и коленного суставов (Божкова С.А. и соавт., 2026; Bozhkova S. и соавт., 2016; Bozhkova S.A. и соавт., 2023). В.Ю. Мурылев с соавторами систематизировал алгоритм обследования и варианты хирургического лечения ППИ ТБС (Мурылев В.Ю. и соавт., 2018). А.М. Ермаков с соавторами оценил двухэтапное лечение 172 пациентов, включая 113 больных с ППИ ТБС и 59 − с ППИ коленного сустава (Ермаков А.М. и соавт., 2018), а Н.И. Рожков с соавторами обобщил клиническую и экономическую эффективность одно- и двухэтапных ревизий (Rozhkov N.I. и соавт., 2022). В.Н. Гольник, В.М. Прохоренко и В.В. Павлов показали возможность сохранения стабильного эндопротеза при ранней ППИ с использованием многоэтапной хирургической санации и клинико-лабораторного мониторинга; эффективность описанной тактики составила 83% (Гольник В.Н. и соавт., 2012). В работах В.В. Павлова и соавт. дополнительно изучены среднесрочные результаты двухэтапного лечения ППИ, редкие пути инфицирования при развитии ППИ, повторная ППИ S. aureus и возможности адъювантной персонализированной бактериофаготерапии (Кечин А.А. и соавт., 2025; Павлов В.В. и соавт., 2026; Павлов В.В. и соавт., 2019; Павлов В.В. и соавт., 2020; Шералиев Т.У. и соавт., 2024).

Несмотря на накопленный клинический опыт, опубликованные результаты трудно сопоставимы из-за различий критериев в определениях успеха лечения ППИ, сроках наблюдения и учете выбывших пациентов. Недостаточно изучены поздние и множественные рецидивы после ревизионного эндопротезирования, а культуральное совпадение вида возбудителя не позволяет разграничить реактивацию прежнего штамма, реинфекцию и участие внутригоспитально циркулирующего клона (Кечин А.А. и соавт., 2025; Павлов В.В. и соавт., 2019; Bozhkova S.A. и соавт., 2023; Hartman C.W. и соавт., 2022; Kasimova A.R. и соавт., 2024; Malyuchenko L.I. и соавт., 2023; Renz N. и соавт., 2022).

Геномные методы исследований применяются для клинического и молекулярно-эпидемиологического анализа стафилококковых инфекций, однако клинико-геномные серии изучения повторной ППИ остаются малочисленными. Не сформулированы рабочие критерии, объединяющие межпациентное филогенетическое родство штаммов, генетическую дистанцию и временную связь госпитализаций пациента для оценки вероятной внутригоспитальной циркуляции (Ваганова А.Н. и соавт., 2019; Кечин А.А. и соавт., 2025; Bortolaia V. и соавт., 2020; Edslev S.M. и соавт., 2025; Haeberle A.L. и соавт., 2024; Larsen M.V. и соавт., 2012; Liew-Littorin C. и соавт., 2024; Månsson E. и соавт., 2021; Meléndez-Carmona M.Á. и соавт., 2026; Nabal Díaz S.G. и соавт., 2022; Overbeek R. и соавт., 2014; Prjibelski A. и соавт., 2020; Price M.N. и соавт.,

2010; Trobos M. и соавт., 2022; Widerström M. и соавт., 2022; Wildeman P. и соавт., 2020). Фаготерапия при ортопедической имплантат-ассоциированной инфекции также находится на этапе накопления клинических данных; имеющиеся исследования подтверждают реализуемость подхода, но не позволяют считать его стандартом (Ландышев Н.Н. и соавт., 2020; Шералиев Т.У. и соавт., 2024; Cano E.J. и соавт., 2021; Doub J.B. и соавт., 2023; Ferry T. и соавт., 2020; Kovacs C.J. и соавт., 2023; Suh G.A. и соавт., 2022; Tkhilaishvili T. и соавт., 2020). На основании вышеизложенного мы сформировали цель нашего исследования.

Цель исследования

Улучшить результаты хирургического лечения перипротезной инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава путем комбинированного лечения с применением адъювантной бактериофаготерапии.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ результатов общепринятого лечения пациентов с рецидивирующим течением перипротезной инфекции после первичного и ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава на базе ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России.
2. Изучить этиологию перипротезной инфекции у пациентов после первичного и ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава.
3. Уточнить методом полногеномного секвенирования генетический профиль *S. aureus,* полученных от больных с рецидивами перипротезной инфекции.
4. Разработать способ локального применения адъювантной бактериофаготерапии в составе комбинированного лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава, вызванной полирезистентными возбудителями.
5. Оценить эффективность фаготерапии путем сравнительного анализа результатов лечения пациентов с перипротезной инфекцией в группах с комбинированным и общепринятым лечением.

Научная новизна

В рамках проведенного ретроспективного исследования сопоставлены ранние и поздние рецидивы ППИ после первичного и ревизионного эндопротезирования ТБС с раздельной

оценкой инфекционного и ортопедического исходов. Показано, что сведение этих исходов к единой категории «успех» скрывает клинически значимые различия.

На материале повторно выделенных от пациентов с рецидивами ППИ, изолятов *S. aureus* продемонстрирована возможность WGS дополнять клиническую дифференциацию вероятной реактивации филогенетически родственного штамма и случая нового инфицирования, а также выявлять динамику генетических детерминант резистентности. Установлены молекулярно-эпидемиологические особенности исследованной серии: межпациентное кластерирование изолятов внутри линий ST97 и ST8 и сочетание малой генетической дистанции с временной близостью госпитализаций. Сформулированы рабочие клинико-геномные критерии вероятной внутригоспитальной циркуляции: принадлежность изолятов от разных пациентов к одной клональной линии; малая дистанция по вариантам корового генома относительно фонового разнообразия выборки; наличие временно-пространственной эпидемиологической связи; исключение простой принадлежности к широко распространенному последовательностному типу как достаточного доказательства передачи.

Предложен способ лечения ППИ бактериофагами в варианте адъювантной фаготерапии и получена приоритетная справка на «Способ лечения первичной и рецидивирующей перипротезной инфекции». Регистрационный № 2026106482 от 12.03.2026.

Впервые в Российской Федерации получены сравнительные среднесрочные данные о локальном применении индивидуально подобранных бактериофагов в составе комбинированного лечения ППИ тазобедренного сустава. Впервые оценена переносимость фаготерапии, частота рецидивов ППИ при лечении с помощью комбинированной фаготерапии, оценена выживаемость эндопротезов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость состоит в уточнении неоднородности повторной ППИ: одинаковая культуральная идентификация не всегда означает геномную идентичность, а сходный клинический исход может иметь различное инфекционное и ортопедическое содержание. Практическая значимость определяется необходимостью раздельного документирования сроков рецидива ППИ, дифференциации этиологии ППИ (рецидив прежней ППИ или новая самостоятельная ППИ) и при наличии резистентных форм возбудителей ППИ возможного безопасного применения индивидуально подобранных бактериофагов как дополнения к хирургическому лечению и этиотропной антибактериальной терапии.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена как одноцентовое исследование из трех взаимосвязанных этапов: ретроспективное клиническое исследование; молекулярно-генетическое исследование; открытого нерандомизированного амбиспективного сравнительного пилотного исследования. Применены клинические, лабораторные, микробиологические, лучевые, хирургические, молекулярно-генетические и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту

1. Сравнительный анализ результатов лечения перипротезной инфекции (ППИ) после первичного и ревизионного эндопротезирования выявил различия в сроках манифестации и этиологической структуре возбудителей ППИ. При рецидивирующих процессах наблюдается рост доли грамотрицательной флоры и повышение уровня антибиотикорезистентности, что верифицировано методами полногеномного секвенирования.

2. Комбинированная терапия, включающая общепринятое лечение перипротезной инфекции и адъювантную бактериофаготерапию, является безопасным и эффективным методом лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава, вызванной полирезистентными возбудителями.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Задачи и положения, выносимые на защиту диссертации, соответствуют паспорту научной специальности 3.1.8. Травматология и ортопедия.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечена объемом ретроспективной клинической когорты, использованием стандартизированных диагностических и микробиологических методов, публикацией молекулярно-генетического этапа в рецензируемом журнале, представлением абсолютных чисел и знаменателей, а также применением точных статистических методов для малых выборок. При интерпретации результатов учитывались ретроспективный характер первого этапа, потеря части пациентов для наблюдения, небольшие молекулярно-генетическая и фаготерапевтическая выборки и отсутствие рандомизации.

Основные положения диссертационного исследования представлены и обсуждены на российских и международных конференциях и научных форумах: на конференции молодых ученых «Цивьяновские чтения» (Новосибирск, 2019); отчетных конференциях аспирантов

(Новосибирск, 2019−2021), в том числе на симпозиуме «Бактериофаги. Управление микробиотой» (1 июля 2019, Новосибирск); Научно-практической конференции с международным участием «Приоровские чтения совместно с II Конгрессом Ортобиология» (Москва, 2021); Научно-практической конференции с международным участием «Илизаровские чтения» (Курган, 2021); Научно-практической конференции с международным участием «Дни науки КГМА» (Бишкек, Кыргызстан, 2022); Научно-практической конференции с международным участием «Цивьяновские чтения» (Новосибирск, 2023); «VIII Евразийский конгресс травматологов-ортопедов» (Кыргызстан, Иссык-Куль, 2024); Всероссийской научно-образовательной конференции, посвященной памяти проф. А.Н. Горячева (Омск, 2024); Международном конгрессе по ортопедии и травматологии тюркоязычных стран TÜRKOT (Баку, 2026); Международной научно-практической конференции, посвященной 25-летию Национального центра травматологии и ортопедии им. Н.Д. Батпенова (Астана, 2026).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику травматолого-ортопедических отделений № 2 и № 3 ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России и травматолого-ортопедических подразделений Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Личный вклад автора

Автор участвовал в формировании клинической концепции, сборе и систематизации медицинской документации, ведении пациентов, операциях в качестве оперирующего хирурга в 50%, автор проводил фаготерапию, контролировал нежелательные явления, контрольные осмотры и телефонные обзвоны, интерпретировал микробиологические результаты и занимался написанием и подготовкой публикаций. Молекулярно-генетические исследования выполнены совместно с профильными специалистами; роль автора состояла в клинической характеристике случаев и сопоставлении геномных результатов с течением ППИ.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 6 - в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (К1), 1 статья опубликована в зарубежном научном журнале из базы данных SCOPUS, издана 1 монография. Подана заявка на изобретение РФ «Способ лечения

первичной и рецидивной перипротезной инфекции» (приоритетная справка № 2026106482 от 12.03.2026).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 28 рисунками, 30 таблицей, 2 клиническими примерами. Библиографический список включает 131 источников, из них 24 отечественных и 107 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение содержит обоснование актуальности темы, постановку целей и задач, а также описание научной новизны. В работе представлены основные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и сведения об апробации результатов исследования.

Первая глава (обзор литературы) посвящена актуальности и значимости исследовательской темы. Детально изложены исторические аспекты и новые стратегии лечения ППИ − перипротезной инфекции ТБС − тазобедренного сустава. Описана этиологическая структура (доминирование стафилококков, рост грамотрицательных и полимикробных форм), роль биопленки, персистеров и антибиотикорезистентности.

Даны характеристики современным методам исследования возбудителей перипротезной инфекции, а именно методу полногеномного секвенирования, который позволяет анализировать практически полный набор нуклеотидных последовательностей генома бактерий и одновременно решать несколько задач: определять филогенетическое родство изолятов, их принадлежность к клональным линиям, выявлять приобретенные гены и мутации антибиотикорезистентности, предполагаемые факторы вирулентности, мобильные генетические элементы и изменения, возникающие в ходе длительной инфекции. В клинической микробиологии WGS наиболее активно используется в молекулярной эпидемиологии и определении резистома при туберкулезе, стафилококковых бактериемиях.

В настоящее время для анализа возбудителей ППИ полногеномное секвенирование (WGS) не применялось в Российской Федерации, но активно внедряется в странах Западной Европы, США и Китая. Наиболее изучены возбудители ППИ такие, как *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, однако в последние годы появились работы по штаммам

Cutibacterium acnes, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и отдельным другим редким возбудителям. Так, например, для *Enterococcus faecalis* опубликованы полностью собранные геномы ППИ-изолятов, продемонстрировавшие выраженную вариабельность генов вирулентности, антибиотикорезистентности, плазмид и профагов, а также значимые межштаммовые различия биопленочного фенотипа. В 2025 при анализе 191 штамма *S. epidermidis*, выделенного у пациентов с ППИ в Швеции и Франции, показано преобладание госпитально-адаптированных MDR-линий, но с выраженными региональными различиями как в клональной структуре, так и в конкретных генах резистентности, что важно учитывать при выборе схем антибиотикотерапии.

Подробно представлены современные подходы к применению бактериофагов в клинической практике. Основные принципы изложены в экспертном документе Antibacterial Resistance Leadership Group (ARLG) *Considerations for the Use of Phage Therapy in Clinical Practice*. Документ не рекомендует фаготерапию для рутинного применения, но допускает ее использование при рефрактерных, MDR- и биопленко-ассоциированных инфекциях, в том числе при остеоартикулярных и имплантат-ассоциированных инфекциях, когда стандартные возможности лечения ППИ оказались неэффективными или ограниченными. В клинической зарубежной литературе данная ситуация описывается как **«использование по состраданию»**, то есть использование фагов от безвыходности, как последняя линия обороны. Исходя из последнего положения представлен опыт разных авторов о различных методах применения фаготерапии и различных путях введения пациентам, с различными ответными реакциями на пути введения БФ и длительность курса фаготерапии. И конечно же, с их успешными результатами лечения перипротезной инфекции.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Настоящее исследование выполнено на базе ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России. Описан общий дизайн работы, состоящей из трех взаимосвязанных этапов (рисунок 1).



Рисунок 1 − Общая структура и последовательность этапов диссертационного исследования

На первом этапе представлены характеристики ретроспективной когорты из 302 пациентов с ППИ ТБС (199 − после первичного и 103 − после ревизионного эндопротезирования), на втором этапе − результаты полногеномного секвенирования 20 клинических изолятов *S. aureus* от 13 пациентов, а также дизайн третьего этапа сравнительного исследования 39 пациентов с хронической полирезистентной ППИ. Изложены методы лабораторной и микробиологической диагностики, техника выполнения операций, технология подбора и приготовления индивидуальных бактериофагов (метод Аппельмана, определение титра в БОЕ/мл), протокол их локального применения, а также статистический анализ данных (критерии Манна−Уитни, Фишера, анализ выживаемости Каплана−Мейера и модель пропорциональных рисков Кокса) с фиксацией двухлетних конечных точек.

В третьей главе описан ретроспективный анализ лечения 302 пациентов с ППИ ТБС, получивших курс лечения на базе 2-го травматолого-ортопедического отделения ФГБУ ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России с января 2012 по декабрь 2019 гг. (рисунок 2).

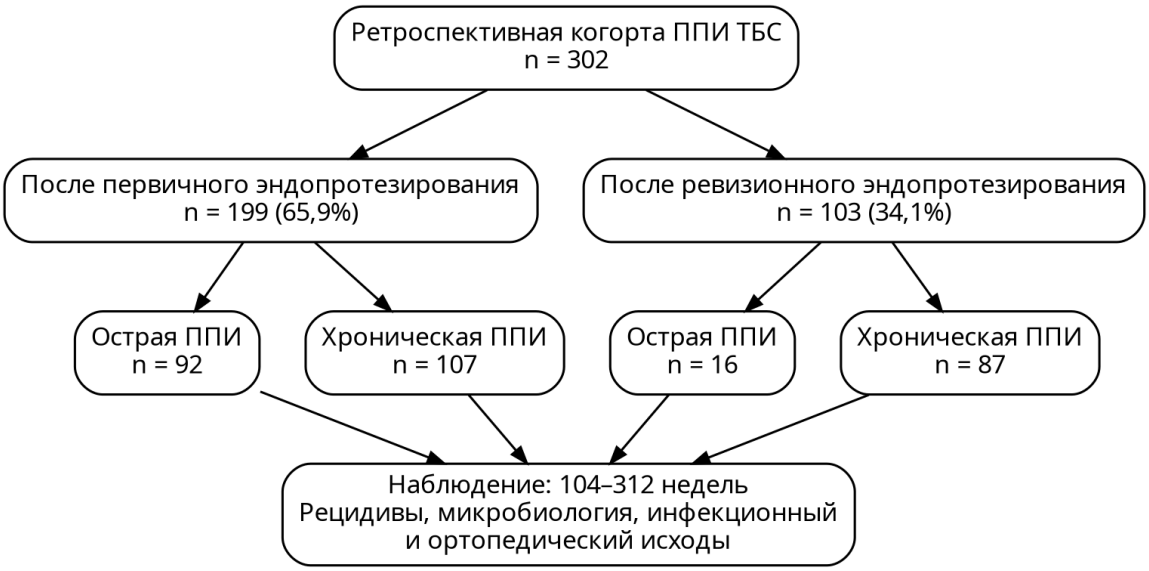


Рисунок 2 – Формирование ретроспективной когорты и основные направления анализа.

Отдельно проанализированы исходы лечения и рецидивы ППИ в каждой отдельной лечебной подгруппе, сформированной в зависимости от применения способов лечения ППИ (DAIR, одноэтапное, двухэтапное со спейсером, двухэтапный с удалением и отсроченным ревизионным эндопротезированием) (рисунки 3−4).

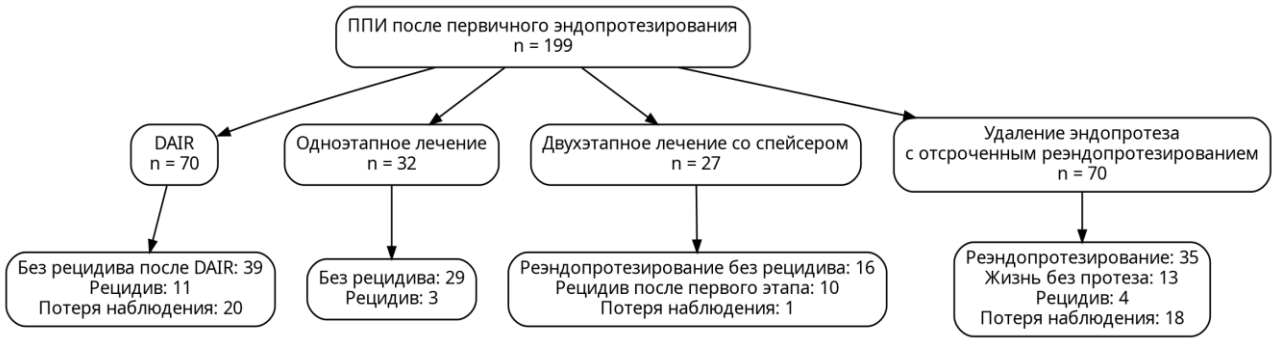


Рисунок 3 – Лечебные подгруппы и основные исходы ППИ после первичного эндопротезирования

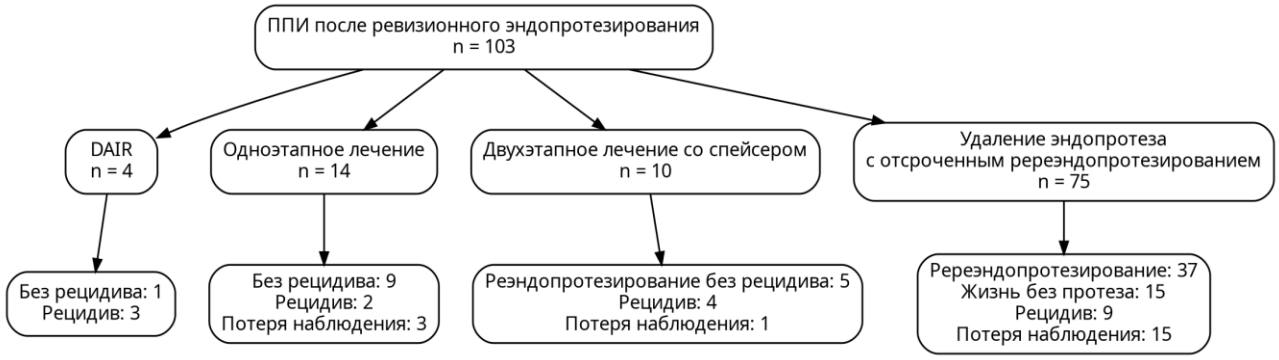


Рисунок 4 – Лечебные подгруппы и исходы ППИ после ревизионного эндопротезирования

На основании анализа выявлены существенные различия между ППИ после первичного и ревизионного эндопротезирования ТБС по клиническим формам ППИ, срокам начала ее лечения и по структуре хирургических вмешательств (таблица 1).

Таблица 1 − Клиническая форма, сроки лечения и структура хирургических вмешательств

Показатель	После первичного ЭП, n=199	После ревизионного ЭП, n=103
Острая ППИ	92 (46,2%)	16 (15,5%)
Хроническая ППИ	107 (53,8%)	87 (84,5%)
Начало лечения до 4 недель	65 (32,7%)	7 (6,8%)
Начало лечения через 4–6 недель	24 (12,1%)	2 (1,9%)
Начало лечения позднее 6 недель	110 (55,3%)	94 (91,3%)
DAIR	70 (35,2%)	4 (3,9%)
Одноэтапное лечение	32 (16,1%)	14 (13,6%)
Двухэтапное лечение со спейсером	27 (13,6%)	10 (9,7%)
Двухэтапное лечение с отсроченным ревизионным эндопротезированием	70 (35,2%)	75 (72,8%)

Частота развития ППИ после ревизионного эндопротезирования в 6 раз выше, чем после первичного (9,5% против 1,6%). В случаях рецидива ППИ, при которых было доступно сопоставление стартового возбудителя ППИ и возбудителя при ее рецидивах, исходный микробиологический профиль сохранялся у 19 из 28 пациентов после первичного и у 10 из 18 после ревизионного эндопротезирования. Изменение вида, профиля чувствительности или состава смешанной инфекции отмечено соответственно у 9 (32,1%) и 8 (44,4%) пациентов; различия между группами не достигли статистической значимости (p=0,533), но в относительных величинах отмечается тенденция в пользу ППИ после ревизионного эндопротезирования (таблица 2). Также показано, что у пациентов с ППИ после ревизионного эндопротезирования преобладают хронические формы ППИ (84,5%). Изучены исходы хирургических операций и

доказано, что годичный срок в 54 недели наблюдения недооценивает число рецидивов: с увеличением периода наблюдения суммарная частота рецидивов достигла 32,0% в ревизионной группе против 15,6% в первичной, причем в 45,5% случаев рецидивы носили многократный характер. В главе обосновано разделение купирования инфекции и ортопедического результата («жизнь со спейсером», «жизнь без протеза»), а также зафиксировано преобладание стафилококков и смещение этиологического спектра в сторону грамотрицательных патогенов (*P. aeruginosa*, *E. coli*), *E. faecalis* и смешанных ассоциаций у ревизионных пациентов (таблица 3). В обеих исследуемых группах доминировала грамположительная микрофлора, при этом ее распространенность была статистически значимо ниже в группе ревизионного эндопротезирования (69,9% против 87,9% при первичном, p<0,001). В структуре возбудителей ППИ после первичных операций преобладал *S. aureus* (45,7% против 24,3%, p<0,001). Напротив, после ревизионных вмешательств чаще фиксировались грамотрицательные патогены (19,4% против 7,5%, p=0,004), а также смешанная флора (10,7% против 4,5%). Кроме того, в группе ревизионного эндопротезирования достоверно чаще высевались *E. faecalis* (12,6% против 4,0%) и *P. aeruginosa* (10,7% против 2,5%).

Таблица 2 − Динамика микробиологического профиля при рецидиве ППИ

Микробиологический профиль рецидива ППИ	После первичного ЭП, n=28	После ревизионного ЭП, n=18	p
Сохранение исходного вида/состава	19 (67,9%)	10 (55,6%)	0,533
Изменение вида, состава или фенотипа чувствительности	9 (32,1%)	8 (44,4%)	-

Таблица 3 − Сравнение основных возбудителей ППИ в группах после ревизионного и первичного эндопротезирования

Возбудитель	После первичного ЭП, n=199	После ревизионного ЭП, n=103	ОШ (95% ДИ)	p
S. aureus	91 (45,7%)	25 (24,3%)	2,63 (1,55–4,47)	<0,001
S. epidermidis	55 (27,6%)	22 (21,4%)	1,41 (0,80–2,47)	0,266
E. faecalis	8 (4,0%)	13 (12,6%)	0,29 (0,12–0,72)	0,008
P. aeruginosa	5 (2,5%)	11 (10,7%)	0,22 (0,07–0,64)	0,005
E. coli	4 (2,0%)	5 (4,9%)	0,40 (0,11–1,53)	0,282
K. pneumoniae	2 (1,0%)	2 (1,9%)	0,51 (0,07–3,69)	0,608
E. cloacae	1 (0,5%)	2 (1,9%)	0,26 (0,02–2,85)	0,269
A. baumannii	2 (1,0%)	1 (1,0%)	1,04 (0,09–11,56)	1,000

Четвертая глава исследования посвящена клиническому значению метода полногеномного секвенирования WGS *Staphylococcus aureus* при повторной перипротезной инфекции для травматологии и ортопедии. Представлен результат молекулярно-генетического анализа 20 последовательных изолятов *S. aureus*, выделенных у 13 пациентов с повторно зарегистрированными случаями ППИ. В ней продемонстрировано, что в 80% случаев − у 4 из 5 прослеженных пациентов − полученные штаммы являлись близкородственными (количество мутаций от 1 до 39), что доказывает истинный **рецидив ППИ** вследствие длительной персистенции возбудителя и его реактивации в латентном очаге инфекции (в биопленке или остеобластах), а не новое заражение. Выявленное родство изолятов от разных пациентов демонстрирует еще одно направление практического использования WGS − внутрибольничный эпидемиологический контроль. Метод позволяет выявить возможную связь между случаями, которая не очевидна при обычном микробиологическом исследовании. При этом окончательный вывод о передаче возбудителя должен основываться на сочетании геномных и эпидемиологических данных. Подтвержден факт наличия генов антибиотикорезистентности − были обнаружены гены устойчивости к ряду антибиотиков (β-лактамам, фторхинолонам, аминогликозидам). Также установлено несоответствие между результатами полногеномного секвенирования (генотипирования) и данными антибиотикограмм (фенотипической чувствительности возбудителя ППИ), что является причиной низкой результативности общепринятой антибиотикотерапии и позволило нам обосновать внедрение бактериофаготерапии.

Для травматолога-ортопеда практический алгоритм его применения может быть сформулирован следующим образом:

1. Направлять изоляты на WGS при повторном выделении *S. aureus* (или другого возбудителя) после ранее проведенной хирургической санации, особенно после неэффективного DAIR, этапного лечения или повторной установки спейсера.
2. При близком филогенетическом родстве выделенных возбудителей рассматривать повторный случай ППИ как **рецидив ППИ**, прежде всего, как вероятную реактивацию и повторно принимать меры для купирования ППИ более радикальными санационными методами (остеонекрэктомия, удаление протеза, винтов, цемента).
3. При подтвержденной персистенции того же штамма после нескольких неэффективных имплантат-сохраняющих вмешательств рассматривать радикальное удаление инфицированного материала и хирургическую паузу, не превращая результат WGS в автоматическое показание к операции Гирдлстоуна.

4. При появлении новых генетических детерминант устойчивости обязательно выполнять новую антибиотикограмму и обсуждать лечение совместно с клиническим фармакологом или инфекционистом.
5. При выявлении близкородственных изолятов у разных пациентов проводить полноценное эпидемиологическое расследование и оценивать соблюдение мер инфекционного контроля.
6. Не использовать генетически предполагаемую чувствительность как замену стандартному фенотипическому тестированию, но при выявлении генов резистентности рассматривать применение дополнительных адъювантных антимикробных препаратов.

Пятая глава исследования посвящена адъювантной персонализированной бактериофаготерапии при перипротезной инфекции и представляет результаты сравнительного исследования лечения 39 пациентов с ППИ. В ней изложены данные о применении индивидуально подобранных бактериофагов в дополнение к хирургическому лечению и системной антибиотикотерапии у 19 пациентов в сопоставлении с группой сравнения (20 пациентов) при двухлетнем наблюдении (рисунок 5). Описана хорошая переносимость и безопасность курса фаготерапии (умеренные обратимые ознобы без тяжелых нежелательных реакций). Доказано статистически значимое преимущество комбинированного лечения: снижение частоты рецидивов ППИ до 10,5% против 45,0% в контроле (p=0,031), увеличение без рецидивной выживаемости эндопротезов до 89% против 55% (p=0,012) и достижение благоприятного клинико-ортопедического исхода у 89,5% пациентов против 55,0%.

Основные исходные характеристики сравниваемых групп представлены в таблице 4; различий не выявлено.

Таблица 4 − Основные исходные характеристики сравниваемых групп

Показатель	Группа Исследования (фаготерапия + стандартное лечение) n=19	Группа Сравнения (стандартное лечение) n=20	p
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	61,0 [44,0; 66,0]	64,5 [60,0; 68,2]	0,465
Мужской пол	11 (57,9%)	6 (30,0%)	0,111
Продолжительность наблюдения, недели, Me [Q1; Q3]	120 [105; 154]	120 [109,5; 158]	0,902
Койко-день, Me [Q1; Q3]	32 [26; 40]	34 [22; 48,5]	0,749
Одноэтапное лечение	3 (15,8%)	6 (30,0%)	-
Двухэтапное лечение	16 (84,2%)	14 (70,0%)	-
Число предшествующих санаций, среднее; Me	2,1; 1,5	1,4; 1,0	0,446
ASA, среднее; Me	2,8; 3	3,0; 3	0,064

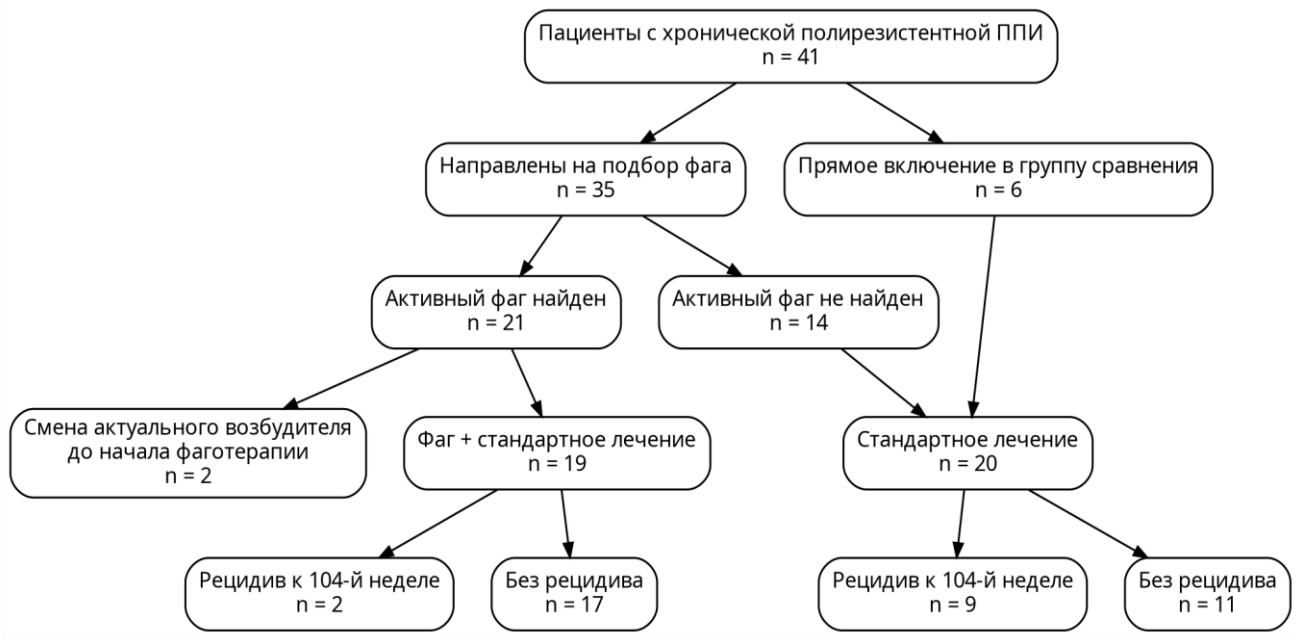


Рисунок 5 – Схема формирования сравниваемых групп 3-го этапа исследования, и исходы лечения.

Основным критерием оценки эффективности лечения ППИ служил факт наличия или отсутствия рецидива ППИ в период двухгодичного (104 недели) наблюдения. За пациентами после ре/ревизионного эндопротезирования. Первый рецидив ППИ в группе сравнения возник значительно раньше (на 5 неделе после купирования ППИ и выписки из стационара), тогда как в группе исследования первое событие (рецидив ППИ) произошло на 48 неделе после купирования ППИ и выписки из стационара, и большинство пациентов из этой группы сохраняли имплантат на протяжении всего интервала (104 недели) (рисунок 6).

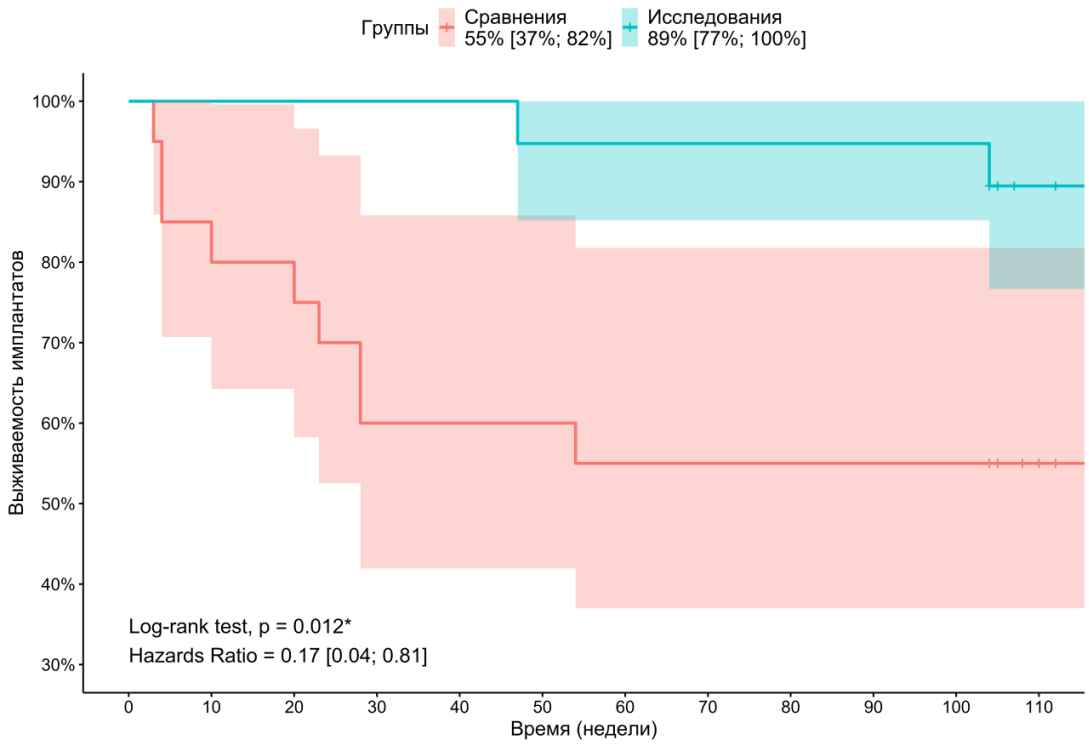


Рисунок 6 – Кривые без рецидивной сохранности имплантата в группах исследования

Благоприятный комбинированный исход − купирование инфекции с сохранением или восстановлением эндопротеза − достигнут у 17 из 19 пациентов группы фаготерапии (89,5%) и у 11 из 20 группы сравнения (55,0%). Различие было статистически значимым (p=0,031); условная точная оценка отношения шансов составляла 6,61 (95% ДИ 1,08−74,24). Исход лечения ППИ в варианте «жизнь без протеза» отмечен у одного пациента в группе исследования и у четырех пациентов в группе сравнения − 5,3% и 20,0% (p=0,342). Хронический остеомиелит с ортопедическим дефицитом наблюдался соответственно у одного и пяти пациентов − 5,3% и 25,0% (p=0,182) (таблица 5).

Таблица 5 − Конечные инфекционные и ортопедические исходы

Исход	Группа исследования (фаготерапия) n=19	Группа сравнение (стандартное) n=20	p	Размер эффекта
Благоприятный исход с эндопротезом (+«жизнь со спейсером»)	17 (89,5%)	11 (55,0%)	0,031	ОШ 6,61 (95% ДИ 1,08–74,24)
Жизнь без протеза	1 (5,3%)	4 (20,0%)	0,342	ОШ около 0,2
Хронический остеомиелит	1 (5,3%)	5 (25,0%)	0,182	ОШ около 0,2

Предложен способ лечения ППИ бактериофагами в варианте адъювантной фаготерапии и получена приоритетная справка на «Способ лечения первичной и рецидивирующей перипротезной инфекции». Регистрационный № 2026106482 от 12.03.2026.

Таким образом проведенное исследование позволило выявить различия между ППИ после первичного и ревизионного эндопротезирования, обосновать определение рецидива ППИ по признаку филогенетического родства при первичной и последующей инфекции. На фоне лечения формирующейся резистентности возбудителей ППИ фаготерапия является методом выбора. Проспективное сравнительное исследование показало, что применение фаготерапии безопасно, обеспечивает выживаемость эндопротезов после перенесенной инфекции в 89,5% случаев и возможна при персонализированном подходе.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ эффективности лечения перипротезной инфекции (ППИ) показал следующие результаты: установлено, что вне зависимости от выполненного хирургического вмешательства эффективность лечения пациентов с инфекции, развившейся после ревизионного ЭП, значительно уступает результатам лечения ППИ после первичной замены сустава: так успешный результат DAIR составил 43 (86%) из 50 в случаях первичного эндопротезирования и 1 (25%) из 4 – после ревизионного ($p=0,017$); при одноэтапном хирургическом лечении эффективность составила 31 (96,8%) из 32 против 9 (64,3%) из 14 соответственно ($p=0,007$); при двухэтапном лечении и двухэтапном лечения с отсроченным реэндопротезированием достоверных различий в эффективности лечения не выявлено: $p=0,094$ и $p=0,841$ соответственно.

2. Несмотря на преобладание грамположительной микрофлоры в сравниваемых группах (69,9% против 87,9% при первичном, $p<0,001$), установлены значимые различия в этиологии ППИ, развившегося после первичной и ревизионного эндопротезирования, в частности, ППИ после ревизионной операции значимо чаще была вызвана грамотрицательными патогенами (19,4% против 7,5%, $p=0,004$), включая *P. aeruginosa* (10,7% против 2,5%), а среди грамположительных значимо чаще встречался *E. faecalis* (12,6% против 4,0%), что может быть связано не инфицированием пациентов, а проявлением вялотекущей инфекции.

3. В ходе исследования 20 геномов *S. aureus* методом полногеномного секвенирования у пациентов с ППИ, определило филогенетическое родство штаммами 5 пациентов из 13, что соответствует критерию «рецидив» ППИ, а у 8 пациентов его отсутствие,

что соответствует критерию «реинфекции» ППИ. Также были обнаружено гены устойчивости к антибиотикам разных групп (β-лактамам, фторхинолонам, аминогликозидами).

4. Разработанный способ показал возможность использование индивидуально подобранного бактериофага для применения в комбинированном лечении ППИ, вызванной поли и панрезистентными штаммами, а локальное его применение сопровождалось кратковременными нежательными явлениями, не требовавшими отмены фаготерапии и привело к купированию ППИ в 89,4% случаев.

5. Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с перипротезной инфекцией выявил преимущества комбинированной терапии с применением индивидуально подобранных бактериофагов за счет снижения рецидивов перипротезной инфекции в течение 24 месяцев до 10,5% (p=0,031), высокой выживаемости имплантатов − 95% (p=0,012) и высокой доли выздоровления − 89,5% (p=0,031) при сравнении с общепринятым лечением, показатели которого составили 31,4%, 55,0% и 55% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке результатов лечения ППИ ТБС целесообразно раздельно фиксировать следующие критерии: перипротезная инфекция купирована или нет (хронический остеомиелит), эндопротез сохранен, удален, выполнено ли реэндопротезирование или жизнь со спейсером;

2. Для каждого повторного случая ППИ следует указывать срок от завершения лечения предшествующего эпизода ППИ. Помимо годичной точки рекомендуется оценивать исход не менее чем через 104 недели, особенно после ревизионного эндопротезирования.

3. Выбор DAIR должен основываться на короткой длительности симптомов, стабильности компонентов, состоянии мягких тканей, возможности замены модульных элементов и наличии активной антибактериальной схемы. При позднем поступлении и сформированной биопленке сохранение компонентов имеет ограниченные перспективы.

4. Совпадение вида микроорганизма при первичной ППИ и ее рецидиве не является доказательством реактивации одного и того же штамма. При выполнении первичной санации целесообразно сохранять изолят возбудителя на максимально длительное время с учетом технических возможностей бактериологической лаборатории для формирования банка возбудителей ППИ. При повторной манифестации инфекции необходимо проведение сравнительного анализа возбудителей.

5. Проведение WGS целесообразно рассматривать при сложной повторной стафилококковой ППИ, подозрении на внутрибольничную передачу или необходимости

разграничить филогенетически родственный рецидив и новое инфицирование (при наличии сохраненного первичного изолята). Вероятную внутригоспитальную циркуляцию следует оценивать по совокупности критериев: принадлежность к одной клональной линии, малая дистанция по коровому геному относительно фонового разнообразия, временно-пространственная связь случаев и согласованность с клинической временной линией. Результат WGS необходимо интерпретировать совместно с фенотипической антибиотикограммой; генетическая близость сама по себе не доказывает прямую передачу.

6. Адъювантную бактериофаготерапию можно рассматривать у отдельных пациентов с хронической или рецидивирующей ППИ, вызванной полирезистентным возбудителем, при возможности индивидуального подбора активного литического фага и приготовлением препарата с прохождением лабораторного контроля качества. Метод не заменяет хирургическую санацию и системную этиотропную терапию.

7. Перед началом фаготерапии следует повторно подтвердить актуальный возбудитель. При его смене ранее подобранный препарат не применяют без повторной проверки фагочувствительности.

8. Локальное введение фага необходимо проводить в условиях стационара с регистрацией температуры, гемодинамики и иных нежелательных явлений; каждая серия препарата должна иметь подтвержденные титр, стерильность и прослеживаемость.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Возможности фаготерапии при лечении перипротезной инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями: обзор литературы / **Т. У. Шералиев**, А. Г. Самохин, Б. Р. Таштанов, А. А. Корыткин, В. В. Павлов // **Травматология и ортопедия России**. – 2024. – Т. 30, № 4. – С. 180-191. – DOI: 10.17816/2311-2905-17563.

2. Случаи развития повторной перипротезной инфекции Staphylococcus aureus: реинфекция или реактивация патогена? / А. А. Кечин, В. С. Боробова, **Т. У. Шералиев**, С. О. Кретьен, И. Н. Троменшлегер, В. В. Павлов, М. Л. Филипенко // **Травматология и ортопедия** России. – 2025. – Т. 31, № 2. – С. 18-32. – DOI: 10.17816/2311-2905-17610.

3. Адъювантная фаготерапия при перипротезной инфекции: сравнительный анализ среднесрочных результатов лечения / В. В. Павлов, **Т. У. Шералиев**, А. Г. Самохин, С. О. Кретьен, Н. В. Тикунова, Ю. Н. Козлова, В. Л. Лукинов, И. А. Кирилова, А. А. Корыткин // **Гений ортопедии**. – 2026. – Т. 32, № 5. – С. 591-604. DOI: 10.18019/1028-4427-2026-32-5-591-604.

4. Short-Term Outcomes of Phage-Antibiotic Combination Treatment in Adult Patients with Periprosthetic Hip Joint Infection / E. Fedorov, A. Samokhin, Y. Kozlova, S. Kretien, **T. Sheraliev**, V. Morozova, N. Tikunova, A. Kiselev, V. Pavlov // Viruses. – 2023. – Vol. 15, № 2. – Art. 499. – DOI: 10.3390/v15020499.

5. Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава: особенности современной этиологии, проблемы и перспективы диагностики: монография / **Т. У. Шералиев**, Е. А. Федоров, В. Н. Гольник, В. В. Павлов. – Красноярск: Научно-инновационный центр, 2021. – 230 с. – DOI: 10.12731/978-5-907208-50-6.

6. Павлов, В. В. Среднесрочные результаты двухэтапного лечения перипротезной инфекции / В. В. Павлов, Н. В. Петрова, **Т. У. Шералиев** // **Травматология и ортопедия России**. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 109-116. – DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-109-116.

7. Ранняя глубокая перипротезная инфекция тазобедренного сустава одонтогенной этиологии (клинический случай) / **Т. У. Шералиев**, В. В. Павлов, С. О. Кретьен, Е. А. Федоров, С. И. Кирилина // **Травматология и ортопедия России**. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 141-149. – DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-141-149.

8. Транслокация клостридиальной инфекции как осложнение эндопротезирования тазобедренного сустава в раннем послеоперационном периоде: клинический случай / В. В. Павлов, **Т. У. Шералиев**, С. И. Кирилина, С. О. Кретьен // **Травматология и ортопедия России**. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 121-129. – DOI: 10.21823/2311-2905-2020-26-4-121-129.

9. Павлов, В. В. Анализ результатов лечения перипротезной инфекции / В. В. Павлов, Н. В. Петрова, **Т. У. Шералиев** // Цивьяновские чтения: материалы XI всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Новосибирск, 2019 г.). – Новосибирск, 2019. – С. 133-136.

10. Анализ генетических детерминантов резистентности у различных видов стафилококков, циркулирующих в Новосибирской области / А. В. Бардашева, А. Ю. Тикунов, Ю. Н. Козлова, Е. В. Жираковская, Н. В. Фоменко, В. В. Павлов, **Т. У. Шералиев**, Н. В. Тикунова, В. В. Морозова // Молекулярная диагностика и биобезопасность-2022: сборник материалов конгресса с международным участием (Москва, 2022 г.). – Москва, 2022. – С. 160-161.

11. Сравнительный анализ антибиотикорезистентности различных видов стафилококков в Новосибирске в 2020-2021 гг. / В. В. Морозова, А. В. Бардашева, А. Ю. Тикунов, Ю. Н. Козлова, Е. В. Жираковская, В. В. Павлов, **Т. У. Шералиев**, Н. В. Фоменко, Н. В. Тикунова // Молекулярная диагностика и биобезопасность-2022: сборник материалов конгресса с международным участием (Москва, 2022 г.). – Москва, 2022. – С. 174-177.

12. Результаты комбинированного лечения фагами и антибиотиками пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава / В. В. Павлов, Е. А. Федоров, А. Г. Самохин, Ю. Н. Козлова, С. О. Кретьен, **Т. У. Шералиев**, В. В. Морозова, Н. В. Тикунова // Бактериофаги: от фундаментальных исследований к применению: материалы конференции (Новосибирск, 2024 г.). – Новосибирск, 2024. – С. 43.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ − антибиотикотерапия

АПФТ − адъювантная персонализированная фаготерапия

БОЕ − бляшкообразующие единицы

БФ − бактериофаги

ДИ − доверительный интервал

ППИ − перипротезная инфекция

ОШ − отношение шансов

СРБ − С-реактивный белок

ТБС − тазобедренный сустав

DAIR − Debridement, Antibiotics, Irrigation and Retention (дебридмент, антибактериальная терапия и сохранение имплантата)

DTT (Difficult-To-Treat) − полирезистентные штаммы бактерий, трудноподдающиеся лечению

MSIS − Musculoskeletal Infection Society

WGS (Whole Genome Sequencing) − полногеномное секвенирование − метод, который позволяет определить полную последовательность ДНК организма за один эксперимент

Подписано в печать 16.10.2026 г.
Формат _____. Объем _____п.л.____авт.л.
Бумага Офсетная. Гарнитура Times New Roman
Заказ№_____ Тираж ___ экз.

Отпечатано в полном соответствии с авторским оригиналом
В типографии ФГБУ «ННИИТО им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России
Новосибирск, ул. Фрунзе 17, 8-383-373-32-01
E-mail: niito@niito.ru