

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Новосибирский научно-исследовательский институт
травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи



ШЕРАЛИЕВ ТААЛАЙБЕК УСЕНАЛИЕВИЧ

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ
ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА С ПРИМЕНЕНИЕМ АДЬЮВАНТНОЙ
БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИИ

3.1.8. Травматология и ортопедия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Павлов Виталий Викторович

Новосибирск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ПЕРИПРОТЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА: РЕЦИДИВЫ, ГЕНОМНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И АДЬЮВАНТНАЯ ФАГОТЕРАПИЯ	15
1.1 Перипротезная инфекция тазобедренного сустава как клиническая проблема.....	15
1.2 Современные определения, диагностические критерии и классификации W. Zimmerli	17
1.3 Этиологическая структура ППИ.....	19
1.4 Биопленка, персистеры и антибиотикорезистентность	21
1.5 Способы лечения ППИ: DAIR, одноэтапное, двухэтапное и многоэтапное лечение	23
1.6 Ограничения стандартного бактериологического исследования.....	25
1.7 Рецидивы ППИ после первичного и ревизионного эндопротезирования.....	27
1.8 Возможности полногеномного секвенирования и геномная характеристика возбудителей ППИ	29
1.9 Бактериофаги: механизм действия, геномная безопасность и сочетание с антибиотиками.....	35
1.10 Персонализированная фаготерапия при ППИ и концепция PHAGO-DAIR	37
1.11 Выводы по главе 1	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Общий дизайн и последовательность исследования	45
2.2 Классификации, рабочие определения и термины	47
2.3 Первый этап исследования: ретроспективная клиническая когорта	48
2.4 Клинические, лабораторные и лучевые методы исследования.....	49
2.5 Хирургические методы лечения первого этапа	51

2.5.1 DAIR	51
2.5.2 Одноэтапное ревизионное эндопротезирование	51
2.5.3 Двухэтапное лечение с установкой спейсера.....	52
2.5.4 Удаление эндопротеза с хирургической паузой	52
2.6 Антибактериальная терапия и наблюдение на первом этапе исследования.....	53
2.7 Второй этап исследования: полногеномное секвенирование.....	54
2.8 Третий этап исследования: дизайн и формирование групп.....	55
2.9 Определение фагочувствительности и подготовка препарата	56
2.10 Протокол адъювантной бактериофаготерапии	57
2.11 Конечные точки и последующее наблюдение третьего этапа.....	57
2.12 Статистический анализ	58
2.13 Выводы по глав 2	58
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА	60
3.1 Общая характеристика пациентов.....	60
3.2 Выбор хирургической стратегии	62
3.3 Ранние, поздние и множественные рецидивы ППИ	64
3.4 ППИ после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава	65
3.4.1 Результаты лечения острой ППИ методом DAIR после первичного эндопротезирования.....	66
3.4.2 Результаты одноэтапного метода лечения ППИ после первичного эндопротезирования.....	68
3.4.3 Результаты двухэтапного отсроченного метода лечения ППИ после первичного эндопротезирования	71
3.5 ППИ после ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава	73
3.5.1 Результаты лечения острой ППИ методом DAIR после ревизионного эндопротезирования	73

3.5.2 Результаты одноэтапного метода лечения ППИ после ревизионного эндопротезирования.....	75
3.5.3 Результаты двухэтапного метода лечения ППИ после ревизионного эндопротезирования	76
3.5.4 Результаты двухэтапного отсроченного метода лечения ППИ после ревизионного эндопротезирования	78
3.6 Сравнительная этиологическая структура ППИ.....	79
3.7 Изменение микробиологического профиля при рецидиве ППИ	81
3.8 Обсуждение результатов ретроспективного этапа	82
3.9 Выводы по главе 3.....	85
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> ПРИ ПОВТОРНОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ	87
4.1 Клиническая характеристика материала	87
4.2 Результаты второго этапа исследования.....	88
4.2.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика	88
4.2.2 Антибиотикорезистентность: что показывает геном и что показывает антибиотикограмма	89
4.2.3 Реактивация исходного штамма, реинфекция и возможное внутригоспитальное инфицирование.....	92
4.2.4 Изменение возбудителя в процессе лечения и связь с хирургическим исходом	94
4.3 Обсуждение результатов второго этапа исследования	95
4.4 Выводы по главе 4.....	98
ГЛАВА 5. АДЪЮВАНТНАЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ	100
5.1 Формирование сравниваемых групп.....	100

5.2 Исходная характеристика групп	101
5.3 Этиологическая структура хронической ППИ.....	102
5.4 Подобранные бактериофаги и проведение курса фаготерапии	102
5.5 Динамика С-реактивного белка	103
5.6 Переносимость и нежелательные явления	104
5.7 Рецидивы ППИ в течение 104 недель	105
5.8 Безрецидивная сохранность имплантата	105
5.9 Конечные инфекционные и ортопедические исходы.....	107
5.10 Интерпретация результатов третьего этапа.....	108
5.11 Клинические примеры	111
5.12 Выводы по главе 5.....	122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	124
ВЫВОДЫ	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	142
ПРИЛОЖЕНИЕ А	158
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	159
ПРИЛОЖЕНИЕ В	160
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	162

ВВЕДЕНИЕ

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 мягкотканым дефицитом, а также длительным применением антибактериальных препаратов [2, 14, 16].

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) [11]. 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 [33, 56, 101, 122].

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 [11, 30, 58, 69, 83, 90, 96, 98, 121].

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 [6, 12, 19, 20, 34, 41, 47, 48, 68, 100, 109, 114].

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 saniрующих операций и схем антибактериальной терапии, показаны различия результатов лечения ППИ тазобедренного и коленного суставов [1, 31, 32, 33]. В.Ю. Мурылев с соавторами систематизировал алгоритм обследования и варианты хирургического лечения ППИ ТБС [13]. А.М. Ермаков с соавторами оценил двухэтапное лечение 172 пациентов, включая 113 больных с ППИ ТБС и 59 – с ППИ коленного сустава [9], а Н.И. Рожков с соавторами обобщил клиническую и экономическую эффективность одно- и двухэтапных ревизий [103]. 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% [5]. 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 [11, 15, 16, 17, 20, 21].

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 [11, 16, 33, 56, 63, 77, 101].

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 [4, 11, 30, 44, 54, 57, 58, 69, 72, 78, 80, 82, 83, 90, 96, 98, 117, 120, 121]. Фаготерапия при ортопедической имплантат-ассоциированной инфекции также находится на этапе накопления клинических данных; имеющиеся исследования подтверждают реализуемость подхода, но не позволяют считать его стандартом [12, 19, 34, 41, 47, 48, 68, 100, 109, 114]. 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 изолятов *S. aureus*, полученных от больных с рецидивами ППИ.
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 отдельной 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 АБТ.

Методология и методы исследования

Работа выполнена как одноцентровое исследование из трех взаимосвязанных этапов: ретроспективного клинического когорты; молекулярно-генетической серии; 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.

ГЛАВА 1. ПЕРИПРОТЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА: РЕЦИДИВЫ, ГЕНОМНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И АДЬЮВАНТНАЯ ФАГОТЕРАПИЯ

1.1 Перипротезная инфекция тазобедренного сустава как клиническая проблема

ППИ относится к наиболее тяжелым осложнениям эндопротезирования, поскольку инфекционный процесс развивается в присутствии инородного материала и нарушает одновременно социальную и личностные стороны жизни пациентов. Даже после достижения купирования ППИ пациент может сохранять значительный дефицит опоры и нарушения ходьбы, а повторные операции увеличивают объем костных и мягкотканых дефектов, что мешает вернуться пациентам к прежней работе и адаптироваться в социуме. Поэтому результат лечения ППИ следует описывать не одной категорией, а сочетанием инфекционной ремиссии, сохранением имплантата или повторным ререндопротезированием и функциональным состоянием конечности (опороспособностью) [71, 89, 127, 130].

Клинические различия ППИ после первичного и ревизионного эндопротезирования определяются не только самим фактом очередности операции, но и объективными причинами. После ревизионного эндопротезирования исходные условия хуже: вмешательство продолжительнее, объем инородного материала и мертвого пространства больше, мягкие ткани уже ранее оперированы, а пациент мог получать несколько курсов антибиотиков. Данные российских исследователей подтверждают существенную неоднородность когорты пациентов с ППИ и необходимость отдельно анализировать каждый случай ППИ после первичного и ревизионного эндопротезирования [16, 17, 21, 22, 33, 63, 77, 131].

Историческое развитие методов лечения ППИ прошло от удаления имплантата как почти безальтернативной меры к дифференцированной стратегии,

включающей DAIR, одноэтапную и двухэтапную ревизию. Однако расширение хирургических возможностей лечения ППИ не привело к снижению частоты рецидивов. Сравнение публикаций о лечении ППИ осложняется тем, что под успехом могут понимать отсутствие свища, отрицательные посевы, сохранение протеза, отсутствие повторной операции или комбинацию признаков на разных сроках наблюдения [39, 49].

В настоящее время в РФ рассматривают перипротезную инфекцию как частный случай имплантат-ассоциированной инфекции, риск которой сохраняется в течение всего срока нахождения эндопротеза в организме. Это принципиально отличает ППИ от обычной инфекции области хирургического вмешательства: поздний рецидив ППИ в области эндопротеза может быть связан не с периоперационной контаминацией, а с гематогенным, лимфогенным, контактным распространением либо транслокацией микроорганизмов. Следовательно, временная давность первичной операции сама по себе не исключает связь клинического события с имплантатом [1, 125].

Лечение ППИ складывается из комплекса последовательных вмешательств, проводимых как в ходе первичной госпитализации, так и в последующий периоды ее ППИ. Повторная санация, временное удаление эндопротеза, длительное существование спейсера и отказ от реимплантации увеличивают число госпитализаций и создают дополнительный функциональный дефицит опорной конечности. В отдаленной перспективе купирование ППИ может сочетаться с укорочением конечности, нарушением опоры и стойкой потребностью в средствах реабилитации. Поэтому оценка исхода должна включать как минимум три составляющие: инфекционную, реконструктивную (ререзэндопротезирование) и функциональную [1, 24, 40].

После ревизионного эндопротезирования исходная клиническая ситуация обычно сложнее, чем после первичного эндопротезирования. Пациент уже имеет в анамнезе операции, в локальном статусе рубцово-измененные мягкие ткани, возможные дефекты вертлужной впадины и бедренной кости, а также негативный опыт предшествующей длительной антибактериальной терапии. Эти факторы не

позволяют интерпретировать различия полученных результатов только как действие выбранной операции: сама принадлежность к ревизионной когорте отражает более тяжелую исходную ортопедическую составляющую и требует отдельного анализа [1, 24, 125].

1.2 Современные определения, диагностические критерии и классификации W. Zimmerli

Современное определение ППИ опирается на совокупность клинических, лабораторных, синовиальных, микробиологических и морфологических (гистологических) признаков. Все признаки ППИ делят на большие и малые. Большие признаки – сообщающийся с имплантатом свищ (1) либо повторное выделение одного микроорганизма (2) из независимых образцов – обладают высокой специфичностью. При их отсутствии диагноз формируют из набора малых признаков, таких как увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) в крови; при определении патологического микроорганизма одного из нескольких биоптатов и др. (приложение Б) [79, 91].

Для выбора хирургической тактики важна длительность симптомов и стабильность компонентов, а не только календарное время от момента эндопротезирования. Острая послеоперационная, острая гематогенная и хроническая ППИ различаются вероятностью зрелой биопленки и возможностью сохранения имплантата.

В клинической практике под рецидивом ППИ зачастую понимают возникновение повторного инфекционного процесса, зафиксированного после полного купирования первичного инфекционного процесса. Для применения терминов «релапс» и «реинфекция» требуются данные о возбудителях для их сопоставления, но фенотипическое совпадение свойств (по антибиотикограмме) позволяет с большой долей уверенности лишь поддерживать родство штаммов, но не доказывать это. WGS позволяет перейти от видовой идентификации к оценке генетической близости штаммов по коровому геному, однако порог числа

различий (мутаций) зависит от биологии штамма, качества секвенирования и времени между исследованием изолятов [11, 121].

Разные диагностические системы – критерии MSIS/ICM (приложение Б), определение EBJIS и российские клинические рекомендации – используют близкий набор клинических, синовиальных, микробиологических и морфологических признаков, но различаются способом их объединения. Это влияет на чувствительность диагностики и состав исследуемой когорты. По этой причине недостаточно сформулировать диагноз ППИ с подтверждением «по общепринятым критериям»: необходимо назвать использованную классификацию, ее временную версию и правила трактовки спорных случаев [1, 79, 91].

Диагностический этап верификации ППИ начинается с клинической оценки пациента, СРБ и СОЭ, однако сывороточные маркеры воспаления не обладают достаточной специфичностью для однозначной трактовки и установления факта развития ППИ. При подозрении на хроническую ППИ ключевое значение имеют пункция сустава, цитологическое исследование синовиальной жидкости и бактериологическое исследование. В клинических рекомендациях рабочими ориентирами для хронической ППИ служат повышение числа лейкоцитов в суставной аспирате более 3000/мкл и доли нейтрофилов более 70%, но эти пороги должны интерпретироваться с учетом раннего послеоперационного периода, воспалительных заболеваний, а иногда и типа пары трения [1, 113].

Временная классификация имеет две разные функции. Первая – эпидемиологическая: отделить раннее послеоперационное событие от позднего, что позволяет установить непосредственную связь с операцией. Вторая – лечебная: оценить длительность существования симптомов и вероятность формирования зрелой биопленки, т.е. переход от планктонных форм бактерий к их сесильной форме. Для выбора DAIR критично не столько число месяцев после эндопротезирования, а какой короткий период клинических проявлений ППИ при отсутствии расшатанности компонентов эндопротеза и удовлетворительном состоянии мягких тканей. Поэтому временной срок от эндопротезирования и

длительность симптомов должны регистрироваться как самостоятельные переменные [1, 105, 125].

Категории «реактивация», «рецидив», «реинфекция» и «новая гематогенная ППИ» не являются взаимозаменяемыми. Видовое совпадение культуры подтверждает только принадлежность к одному виду, но не доказывает сохранение исходного штамма. Напротив, выделение другого микроорганизма может отражать новое инфицирование, ранее не выявленный компонент полимикробной инфекции или микробиологическую селекцию после антибактериального лечения. Уточнение этих сценариев требует сопоставления клинической временной линии с молекулярными (генетическими) данными [11, 55, 85, 86, 106, 108, 113].

1.3 Этиологическая структура ППИ

В большинстве когорт пациентов с ППИ ведущую роль в ее развитии играют стафилококки. *S. aureus* чаще вызывает выраженное острое воспаление и обладает широким набором факторов адгезии и вирулентности. Коагулазонегативные стафилококки (CoN), прежде всего *S. epidermidis*, характеризуются меньшей остротой симптомов, но высокой способностью к биопленкообразованию и нередко выявляются при хроническом процессе. Утверждение, что клинически значим только *S. aureus*, противоречит современной структуре имплантат-ассоциированной инфекции [2, 16].

Грамотрицательные бактерии составляют меньшую долю в структуре этиологии ППИ, но имеют особое значение из-за ограниченного набора пероральных антибиотиков и распространения механизмов множественной устойчивости. В российских исследованиях отмечается динамика в сторону увеличения грамотрицательного спектра возбудителей ортопедической инфекции и вариабельность между ортопедическими центрами [8, 62, 63]. Полимикробная ППИ, как правило, отражает тяжелое состояние пациента и раны, длительное

существование свища, повторные вмешательства и госпитальную селекцию, и ее нельзя приравнять к простой сумме независимых монокультур [2].

Стафилококки сохраняют ведущую роль в этиологии ППИ, но внутри этой группы клиническое поведение неодинаково. *S. aureus* чаще ассоциирован с выраженной воспалительной реакцией, бактериемией и острым течением, тогда как коагулазонегативные стафилококки способны длительно существовать в биопленке и проявляться малосимптомной хронической инфекцией. Метициллинорезистентность ограничивает выбор препаратов, но сама по себе не заменяет оценку вирулентности, состояния имплантата и длительности процесса [1, 26, 95, 113].

Энтерококки и грамотрицательные бактерии встречаются реже, однако могут формировать наиболее сложные клинические ситуации. Для грамотрицательной ППИ принципиально наличие фторхинолон-чувствительного изолята, распространение бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз, а также вероятность смешанной инфекции. Термин ДТТ подчеркивает не количество формальных маркеров устойчивости, а отсутствие безопасной схемы из препаратов первой линии, в частности фторхинолонов [61, 75, 102, 119].

Полимикробная ППИ чаще наблюдается при длительно функционирующем свище, нарушении мягкотканного покрова, повторных вмешательствах и тяжелом состоянии локальных тканей. Она, как правило, ассоциирована с более высокой вероятностью повторных санаций и неудач первого этапа двухэтапного лечения. При этом смена доминирующего возбудителя между госпитализациями не обязательно означает полностью новое заражение: антибактериальное воздействие может изменить соотношение компонентов сообщества и сделать ранее подавленный микроорганизм доступным для выявления, поскольку внутривидовую конкуренцию микроорганизмов никто не отменял [2, 31, 112].

Культуронегативная ППИ остается отдельной проблемой. Отрицательный посев не исключает инфекцию при предшествующей антибактериальной терапии, недостаточном числе образцов или наличии медленно растущих возбудителей. Поэтому в этиологическом анализе необходимо отдельно представлять

монобактериальные, полимикробные и культуронегативные случаи и не рассчитывать проценты по изолятам как проценты по пациентам [1, 55, 86, 108, 113].

1.4 Биопленка, персистеры и антибиотикорезистентность

После адгезии к поверхности имплантата микроорганизмы формируют структурированное сообщество во внеклеточном матриксе. Биопленка ограничивает проникновение антибиотиков, создает градиенты метаболической активности и защищает бактерии от факторов иммунной системы. Клинически это объясняет, почему чувствительность планктонной культуры *in vitro* не гарантирует эрадикацию имплантат-ассоциированной инфекции [18].

Формирование биопленки представляет собой динамический процесс: обратимая адгезия сменяется стабильным прикреплением, продукцией внеклеточного матрикса, формированием микроколоний и дисперсией клеток. Внутри зрелой структуры возникают градиенты кислорода, питательных веществ и pH. Бактерии находятся в разных метаболических состояниях, что объясняет неоднородную чувствительность одной популяции бактерий к антимикробным препаратам и возможность восстановления их популяции после завершения антибиотикотерапии [38, 113, 126].

Под персисторами понимают небольшое количество метаболически малоактивных клеток, расположенных как, правило внутриклеточно, например, в остеобласте, которые пережили воздействие антибиотиков без наследуемого повышения МПК. Персистирование отличается от генетической резистентности, но оба механизма способны сосуществовать. После отмены препарата персистеры вновь переходят к росту; при повторных курсах антибиотиков популяция одновременно испытывает селективное давление, что приводит к мутации в геноме штаммов, соответственно появлению новых клонов. Персистирование необходимо отличать от наследуемой антибиотикорезистентности. Персистеры временно переживают действие препарата вследствие низкой метаболической

активности, но их потомки могут сохранять исходную фенотипическую чувствительность. Резистентность связана с генетическими детерминантами или устойчивыми изменениями регуляции. Антибиотик не «создает» заданную мутацию направленно, однако повторное и длительное воздействие антибиотиков формирует селективную среду, в которой устойчивые варианты штаммов получают преимущество и могут становиться доминирующими [7, 70, 75].

Термин Difficult-To-Treat (DDT) следует применять функционально – к ситуации, когда отсутствует подходящий биоактивный препарат с приемлемой токсичностью и проникновением в биопленку, а не как синоним любого резистентного изолята. ППИ, вызванная MRSA, метициллин-резистентными коагулазонегативными стафилококками, отдельными грамотрицательными бактериями и полимикробными ассоциациями, чаще требует сложной хирургической стратегии; это не отменяет необходимости учитывать состояние имплантата и тканей [3, 7, 8, 62, 122]. Для стафилококковой ППИ значение имеет возможность применения рифампицина в комбинациях и чувствительность к сопутствующему препарату; для грамотрицательных возбудителей – доступность активного фторхинолона или иной схемы антибиотиков с проникновением их в биопленку. При отсутствии таких возможностей роль хирургического контроля источника ППИ возрастает [26, 61, 75, 113, 119, 126].

Материал эндопротеза изменяет локальный местный иммунитет. Уже через короткое время после имплантации его поверхность покрывается белками крови, включая фибриноген, фибронектин и ламинин, которые одновременно участвуют в репарации и создают участки прикрепления для стафилококковых адгезинов. В результате бактериальная нагрузка, недостаточная для развития инфекции в интактной ткани (10^5), может оказаться клинически значимой, критичной, в присутствии эндопротеза (10^2) [38, 95, 125, 126].

1.5 Способы лечения ППИ: DAIR, одноэтапное, двухэтапное и многоэтапное лечение

Способ лечения острой ППИ – DAIR, показан при ранних сроках клинического проявления симптомов инфекции, при отсутствии расшатанности компонентов эндопротеза, при хорошей антибиотикочувствительности первично выявленного стартового возбудителя, наличии должных антибактериальных препаратов для проведения соответствующей по длительности антибактериальной терапии и удовлетворительном состоянии мягких тканей в области повторной операции. Ключевые элементы – полноценный дебридмент, удаление сменных компонентов, получение нескольких образцов и замена пары трения. Антибиотикорезистентный возбудитель, длительные клинические проявления более (4 недель) и повторный DAIR снижают вероятность успеха лечения ППИ [71, 89, 127].

Одноэтапная ревизия объединяет удаление имплантата, санацию и реимплантацию в рамках одной операции. Потенциальные преимущества – одно вмешательство и отсутствие периода со спейсером. Выбор пациентов для этого способа лечения ППИ должен учитывать идентифицированного возбудителя, доступность антибиотикотерапии, состояние мягких тканей и возможность радикального дебридмента. Двухэтапное лечение разделяет санацию и реконструкцию, но связано с дополнительной операцией, периодом ограниченной функции и риском не дойти до второго этапа [16, 32, 77, 103].

Удаление эндопротеза с хирургической паузой или постоянная резекционная артропластика применяются при тяжелой локальной ситуации, повторных неудачах или невозможности безопасной реконструкции. Купирование инфекции в этих обстоятельствах не тождественно благоприятному ортопедическому исходу. Категории «жизнь со спейсером» и «жизнь без протеза» должны быть сохранены в отчете, а не растворены в общей группе успеха (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика основных хирургических стратегий при ППИ ТБС

Стратегия	Клинический контекст	Потенциальное преимущество	Ключевое ограничение
DAIR	Короткий период клинических проявлений, Доказанный возбудитель, наличие чувствительности к антибиотикам, стабильный имплантат; сохраненные костные и мягкотканые структуры; доступная АБТ	Сохранение эндопротеза	Риск формирования зрелой биопленки и рецидива
Одноэтапная ревизия	Хроническая инфекция, Известный возбудитель; возможность радикальной санации и немедленной реконструкции	Одно вмешательство; нет интервала со спейсером	Высокие требования к отбору пациентов и санации
Двухэтапная ревизия	Хроническая инфекция резистентный возбудитель; необходимость разделить санацию и реконструкцию	Дополнительное время для проведения второго этапа лечения.	Две операции; дефекты костей; риск не выполнить второй этап («жизнь со спейсером» »жизнь без протеза»)
Удаление с хирургической паузой	Повторные неудачи; тяжелые дефекты; резистентный возбудитель; отсутствие условий для немедленной реконструкции	Возможность расширенной санации	Выраженный ортопедический дефицит

Регламентирующий документ EBJIS 2025 подчеркивает, что DAIR является лечебной стратегией только при правильном отборе пациентов. Основные условия включают стабильный и функциональный эндопротез, отсутствие свища, короткую длительность симптомов ППИ, удовлетворительные мягкие ткани и возможность активной антибактериальной терапии. Ожидание полной микробиологической идентификации не должно приводить к неоправданной задержке санации, если клинические показания очевидны [105].

Качество проводимой хирургом операции определяет результат не меньше, чем формальный срок. Требуются системный дебридмент, удаление некротических тканей, получение нескольких независимых образцов и замена модульных компонентов. Повторный DAIR после первичной неудачи не является тактической ошибкой, но его успех существенно зависит от причины неудачи

первой операции – ее полноты исполнения, особенно экспозиции дезинфицирующих растворов и отсутствия полимикробной или резистентной инфекции. Согласно данным метаанализа, проведение двойного DAIR не демонстрирует преимуществ перед одиночным вмешательством в общей популяции пациентов. Таким образом, ключевым фактором успеха является не кратность процедур, а тщательная клиническая оценка и обоснованный отбор пациентов для хирургического лечения [104, 105].

В основе сопоставления одноэтапного и двухэтапного подходов к ревизии лежат преимущественно данные наблюдательного характера. Метаанализы показывают сопоставимые показатели реинфекции у тщательно отобранных пациентов, однако результат зависит от наличия заранее определенного алгоритма. Одноэтапный вариант требует возможности радикальной санации, удовлетворительного состояния мягких тканей и управляемой микробиологической ситуации; двухэтапный чаще выбирают при тяжелых дефектах, неизвестном или при ДТТ возбудителе [52, 59, 99, 111].

Двухэтапный подход нельзя оценивать только по исходам лечения пациентов, дошедших до конечного этапа лечения ППИ – ререзэндопротезирования. Часть больных остается со спейсером – вариант временно-постоянный, переносит повторное спейсирование при рецидивах, отказывается от второго этапа или теряет возможность реконструкции из-за соматического состояния. Именно поэтому «успех двухэтапного лечения» должен учитывать всю исходную когорту и конечный ортопедический статус, а не только отсутствие рецидивов инфекции после завершённой реимплантации [24, 40, 52, 59, 99].

1.6 Ограничения стандартного бактериологического исследования

Результат микробиологического исследования зависит от числа и качества взятых биоптатов, времени доставки в лабораторию, предшествующей антибиотикотерапии и соблюдения антибактериальных каникул перед взятием

биоптатов и правил интерпретации результатов при верификации потенциальных контаминантов. Для диагностики ППИ рекомендуется исследовать несколько независимых перипротезных биоптатов, как правило в количестве 5–6, чтобы получить хотя бы два положительных результата с микроорганизмами одного вида, потому что один положительный результат для типичного кожного комменсала требует осторожной клинической оценки.

Фенотипическая антибиотикограмма непосредственно связана с выбором терапии и потому остается обязательной. Генотипическое обнаружение гена резистентности может не совпадать с фенотипом из-за уровня экспрессии, мутаций в регуляторных участках, порогов метода или механизма, не включенного в используемую базу. Обратная ситуация – фенотипическая устойчивость без известного маркера – также возможна [7, 30, 83].

При рецидиве ППИ вид бактерии и профиль чувствительности сравнивают со стартовым возбудителем, но этого недостаточно для вывода о тождестве штаммов. Для более точной оценки в ходе сравнительного анализа двух возбудителей требуется хранение исходных стартовых возбудителей и их парное геномное исследование. Именно устранение этого пробела связывает ретроспективный клинический этап с WGS.

Диагностическая ценность бактериологического исследования определяется всем преаналитическим этапом. Предшествующая антибактериальная терапия, малое число образцов, использование мазков из свища и задержка доставки снижают вероятность выделения возбудителя. Оптимальная практика предусматривает аспирацию до начала терапии, несколько независимых интраоперационных биоптатов и достаточную продолжительность бактериологического исследования до 14–21 суток; исключение составляют пациенты с сепсисом, которым нельзя откладывать лечение [1, 113].

Генетические методы решают разные задачи. ПЦР обнаруживает бактериальный материал широкого спектра (16S, рДНК), мультиплексная ПЦР ищет заданную панель патогенов и генов, а метагеномное секвенирование может выявлять нуклеиновые кислоты без предварительного культивирования.

Метаанализ 2025 подтвердил диагностическую ценность этих подходов, но также показал зависимость результата от типа образца, лабораторного протокола и определения ППИ [86].

Генетические исследования, и метод NGS в частности, не должны противопоставляться бактериологическому методу исследования. Генетический тест (ПЦР) может обнаружить ДНК нежизнеспособного микроорганизма, и это может быть контаминант, как загрязнение, или компонент полимикробного сообщества, клиническое значение которого неочевидно. Бактериологическое исследование, напротив, проводится с живым изолятом для определения фенотипической антибиотикограммы, фагочувствительности и последующего WGS. Наиболее перспективной является комбинированная стратегия, в которой методы дополняют друг друга [55, 86, 108, 113].

Необходимо различать метагеномное секвенирование клинического материала и WGS чистой культуры. Первое исследование преимущественно отвечает на вопрос «какие микроорганизмы присутствуют в образце», а второе – «насколько родственны между собой выделенные изоляты и какие генетические детерминанты они несут». В диссертационной работе используется именно WGS культур *S. aureus*, поэтому выводы о диагностической чувствительности mNGS не должны автоматически переноситься на собственный материал [11, 55, 108].

1.7 Рецидивы ППИ после первичного и ревизионного эндопротезирования

Вероятность события повторной ППИ определяется исходом инфекции и анамнезом заболевания, и статусом пациента. После ревизионного эндопротезирования чаще встречаются хронические формы ППИ, случаи позднего направления в специализированный центр и выраженные дефекты костной ткани (бедренной и тазовой костей). Рецидив ППИ может проявиться после различных по времени периодов клинического благополучия, поэтому точка 52 недели удобна для ранней оценки эффективности лечения ППИ, но недостаточна для характеристики всего отдаленного периода, и сроки

наблюдения для оценки эффективности лечения ППИ должны быть увеличены [16, 56, 101].

В исследовании эффективности двухэтапного лечения ППИ ТБС среднесрочный анализ показал необходимость учитывать не только факт выполнения ререзэндопротезирования, но и наличие рецидивов после первого и второго этапов лечения, случаи отказа от дальнейшего ререзэндопротезирования и сохранение спейсера как временно-постоянного импланта [16]. Результат должен сопровождаться знаменателем: доля среди всех включенных пациентов отличается от доли среди прослеженных. Исключение потерянных для наблюдения без анализа может завышать видимую эффективность [66, 118].

Фиксация многочисленных рецидивов ППИ особенно важна для понимания патогенеза хронической формы ППИ. Повторное выделение того же вида микроорганизма в результате бактериологического исследования может отражать персистенцию одного и того же штамма и заражение новым штаммом того же вида либо проявление доминирования ранее не выявленного компонента смешанной инфекции. Таким образом, результаты бактериологических исследований формируют гипотезу развития повторных клинических проявлений ППИ, но для разграничения сценариев требуется проведение геномного анализа [128, 129].

Понятие рецидива зависит от точки начала и продолжительности наблюдения. При двухэтапном лечении отсчет может начинаться после первого этапа, после реимплантации или после завершения антибактериальной терапии; эти варианты дают разные оценки. Для сопоставимости следует отдельно показывать неудачу санационного этапа, невозможность выполнить реконструкцию, повторную инфекцию после ререзэндопротезирования и любое позднее инфекционное событие [24, 40].

Годичная оценка удобна для раннего контроля, но не отражает всех возможных вариантов повторных клинических проявлений ППИ. В современной серии 158 тазобедренных суставов после двухэтапной ревизии безрецидивная выживаемость составляла 94,4% через 2 года, 89,3% через 5 лет, 84,2% через 10

лет и 82,6% через 15–20 лет. Постепенное снижение показателя демонстрирует, что отсутствие рецидива на ранней точке не является окончательной характеристикой эффективности лечения ППИ [24].

Поздняя ППИ может быть истинным рецидивом ППИ, которая может быть обусловлена исходным штаммом, новой гематогенной инфекцией либо инфекционным процессом неясного происхождения (одонтогенно) [21]. Чем больше временной интервал, тем труднее причинно связывать его с первичной операцией, со стартовым возбудителем, без сохраненных культур микроорганизмов и их геномного сопоставления. Поэтому корректная отчетность должна разделять «повторную ППИ» как клиническое событие и «реактивацию исходного штамма» как микробиологически подтвержденный сценарий [11, 85, 106].

Потеря пациентов для наблюдения принципиально влияет на оценку рецидивов. Если выбывшие автоматически исключаются из знаменателя, доля успеха может завышаться; если все они считаются неудачами, возникает противоположное смещение. Наиболее прозрачный подход – представить группу пациентов, а также сравнить базовые характеристики доступных и выбывших при наличии данных [24, 40].

1.8 Возможности полногеномного секвенирования и геномная характеристика возбудителей ППИ

Полногеномное секвенирование (whole-genome sequencing, WGS) 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 резистоста при туберкулезе, стафилококковых бактериемиях и внутрибольничных вспышках, для изучения внутрихозяинной эволюции *Pseudomonas aeruginosa* при хронических респираторных инфекциях, геномной характеристики *Escherichia coli* при инфекциях мочевых путей и бактериемии, а также для анализа путей передачи *Clostridioides difficile*. Таким образом, технология постепенно переходит от преимущественно эпидемиологического типирования к инструменту клинической геномики, позволяющему сопоставлять генотип возбудителя с фенотипом устойчивости, вирулентностью и течением инфекции.

Для анализа возбудителей ППИ WGS не применялось в Российской Федерации, но активно внедряется в странах Западной Европы, США и Китая. Наиболее изучены *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, однако в последние годы появились работы по *Cutibacterium acnes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и отдельным редким возбудителям. При этом совокупность результатов не подтверждает существование универсальной «геномной сигнатуры ППИ», однозначно отличающей штаммы, вызывающие имплантат-ассоциированную инфекцию, от комменсальных штаммов того же вида.

Wildeman и соавт. выполнили WGS 100 изолятов *S. aureus*, полученных при ППИ, и 101 назального изолята. В филогенетическом анализе не было выявлено специфических для ППИ кластеров, а распределение клональных комплексов и генов вирулентности было сходным. Изоляты пациентов с успешным и неуспешным исходом также были генетически близки; неблагоприятный результат был сильнее связан с фенотипической антибиотикорезистентностью и отсутствием этиотропной антибактериальной терапии, чем с отдельными геномными признаками. Эти данные поддерживают представление о том, что многие комменсальные линии *S. aureus* способны вызывать ППИ при наличии соответствующих условий со стороны имплантата и хозяина [121].

В другом исследовании Noone и соавт. сравнили *S. aureus*, выделенные при ППИ после гемиартропластики по поводу перелома шейки бедренной кости, с изолятами при других ортопедических имплантат-ассоциированных инфекциях.

Анализ корового и аксессуарного генома, включая гены вирулентности и резистентности, выявил лишь небольшое число групп-ассоциированных вариантов и не позволил объяснить выраженные различия клинических исходов. Авторы также пришли к выводу, что способность вызывать инвазивную инфекцию не ограничивается узкой группой специальных «ППИ-клонов» *S. aureus* [85].

Для *S. epidermidis* результаты оказались несколько иными. Månsson и соавт. показали, что изоляты из ППИ отличаются от назальных комменсальных изолятов прежде всего признаками, связанными с устойчивостью к β -лактамам, аминогликозидам и хлоргексидину, а не устойчивым набором специфических генов вирулентности. Это позволяет рассматривать госпитальную адаптацию и резистом как важные элементы патогеномики *S. epidermidis* при ППИ, но не как самостоятельные маркеры неизбежного развития инфекции [78].

Widerström и соавт. продемонстрировали еще одно принципиально важное обстоятельство – внутри одной ППИ могут сосуществовать несколько генетически различных вариантов *S. epidermidis*. При секвенировании нескольких изолятов от одного пациента более одного секвенс-типа было обнаружено у 7 из 16 пациентов; кроме того, у изолятов одного ST часто различались фенотипическая чувствительность и набор генов антибиотикорезистентности. Это ставит под сомнение упрощенное представление, согласно которому один случай ППИ обязательно представлен единственным генетически и фенотипически однородным клоном [120].

Trobos и соавт. исследовали 111 стафилококковых изолятов из ППИ и сопоставили геномные характеристики, способность к биопленкообразованию, антибиотикорезистентность и клинический исход. Для *S. aureus* с неудачей лечения ассоциировался выраженный биопленочный фенотип, тогда как для *S. epidermidis* – множественная лекарственная устойчивость и устойчивость к рифампицину. Линия *S. epidermidis* ST2 была представлена среди большинства рецидивов и сочеталась с MDR и выраженным биопленкообразованием. Эти данные показывают, что клинически значимым может быть не один отдельный

«ген вирулентности», а совокупность клонального фона, резистома и фенотипических свойств [117].

Исследования последовательных изолятов особенно важны для понимания рецидивов. Muñoz-Gallego и соавт. при изучении персистирующей и рецидивирующей *S. aureus*-ППИ показали, что повторные изоляты могут сохранять общий клональный фон и одновременно накапливать изменения в генах, связанных с адгезией, вирулентностью и антибиотикорезистентностью; среди обсуждавшихся изменений особое внимание уделялось *fnbA*. Следовательно, фенотип повторного изолята может отличаться от исходного даже при сохранении его клонального происхождения [82].

Показательным примером применения WGS для разграничения рецидива и реинфекции является наблюдение Hutchins и соавт. при ППИ, вызванной *Listeria monocytogenes*. Изоляты, полученные с интервалом 39 месяцев, оставались чрезвычайно близкими генетически, что позволило авторам интерпретировать повторный рецидив как длительную персистенцию исходного штамма, вероятно, в защищенной биопленочной нише, а не как новое инфицирование [57]. Напротив, в опубликованной работе Onsea и соавт. два последовательных изолята *S. epidermidis* у пациента с инфекцией опорно-двигательного аппарата различались более чем на 8000 SNP, что подтвердило их неклональное происхождение и позволило трактовать позднее выделение как инфицирование другим штаммом [87].

Спектр WGS-исследований ППИ продолжает расширяться. Для *Cutibacterium acnes* не удалось выявить уникальный секвенс-тип или набор факторов вирулентности, характерный только для ППИ; результаты совместимы с происхождением значительной части инфекционных штаммов из собственной кожной микробиоты пациента [72]. 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 [54]. В 2025 при анализе 191 штамма *S. epidermidis*, выделенных у

пациентов с ППИ в Швеции и Франции, показано преобладание госпитально-адаптированных MDR-линий, но с выраженными региональными различиями в клональной структуре и конкретных генах резистентности [44]. В 2026 специальное WGS-исследование *Escherichia coli*, выделенных при ППИ, также продемонстрировало выраженную генетическую неоднородность и не подтвердило существование единого молекулярного «отпечатка» ППИ (таблица 2) [80].

Таблица 2 – Основные направления применения WGS при перипротезной инфекции

Исследование	Возбудитель	Основная задача	Основной вывод
Wildeman et al., 2020 [121]	<i>S. aureus</i>	ППИ при назальном носительстве; вирулентность, резистентность, исход	Специфический ППИ-кластер и универсальный вирулом не выявлены; исход сильнее связан с фенотипом резистентности и лечением
Noone et al., 2020 [85]	<i>S. aureus</i>	GWAS при ППИ после гемиаартропластики	Геномные различия не объяснили тяжесть и смертность; узкой ППИ-специфической линии не выявлено
Mansson et al., 2021 [78]	<i>S. epidermidis</i>	ППИ вызванная комменсалами	ППИ ассоциировалась преимущественно с признаками антимикробной резистентности и госпитальной адаптации, а не со специфическим вируломом
Hutchins et al., 2021 [57]	<i>L. monocytogenes</i>	Повторная ППИ через 39 месяцев	WGS подтвердило сохранение производных одного штамма и поддержало диагноз истинного рецидива
Widerström et al., 2022 [120]	<i>S. epidermidis</i>	Внутрипациентная гетерогенность	В одном случае ППИ могут сосуществовать несколько ST и варианты с различным резистомом
Trobos et al., 2022 [117]	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	Геном, биопленка, антимикробной резистентности и исход	Неудача связана с биопленочным фенотипом <i>S. aureus</i> и MDR/рифампицинорезистентностью <i>S. epidermidis</i> ; ST2 <i>S. epidermidis</i> часто встречался при рецидивах
Muñoz-Gallego et al., 2022 [82]	<i>S. aureus</i>	Персистенция и рецидив	При сохранении клонального происхождения возможна внутрипациентная эволюция и изменение генетических/фенотипических признаков
Liew-Littorin et al., 2024 [72]	<i>C. acnes</i>	Геномные признаки ППИ-изолятов	Уникальная ППИ-специфическая молекулярная сигнатура не выявлена

Продолжение таблицы 2

Haeberle et al., 2024 [54]	<i>E. faecalis</i>	Полные геномы, вирулом, резистом, плазмиды, профаги	Выраженная межштаммовая генетическая и фенотипическая гетерогенность ППИ-изолятов
Edslev et al., 2025 [44]	<i>S. epidermidis</i>	191 ППИ-изолят; популяционная структура и антимикробной резистентности	Госпитально-адаптированные MDR- линии доминируют, но набор линий и генов резистентности различается между регионами
Meléndez- Carmona et al., 2026 [80]	<i>E. coli</i>	WGS ППИ- изолятов; филогения, ST и профиль вирулентности	Выраженная генетическая гетерогенность; единая РЛ- специфическая молекулярная сигнатура не выявлена

Технически WGS-процесс включает получение чистой культуры, выделение ДНК, подготовку библиотеки, секвенирование, контроль качества чтений, сборку de novo или выравнивание на референс, аннотацию, типирование и поиск генетических детерминант. MLST, spa-типирование и SCCmec-типирование остаются полезными для широкой клональной классификации, но не заменяют анализ корового генома при внутриапациентном сопоставлении. Один и тот же MLST может объединять генетически различающиеся изоляты, а точное заключение о родстве требует оценки высококачественных SNP/аллельных различий в контексте конкретного вида бактерии, временного интервала и качества секвенирования.

Таким образом, научный пробел в области ППИ состоит не в отсутствии WGS как такового. Более корректно говорить об ограниченном числе клинико-геномных исследований, особенно исследований парных или последовательных изолятов, в которых одновременно анализируются клональность, резистом, вирулом, генетические детерминанты биопленкообразования, внутриапациентная эволюция и клинический исход. Для собственного исследования *S. aureus* принципиально важным является именно такой комплексный подход: WGS используется не как самостоятельная диагностическая замена культуральному методу, а как инструмент для объективизации родства повторных изолятов и уточнения биологии рецидива.

1.9 Бактериофаги: механизм действия, геномная безопасность и сочетание с антибиотиками

Бактериофаги – вирусы бактерий, обладающие выраженной хозяин- и штамм-специфичностью. Для клинической терапии преимущественный интерес представляют строго литические фаги, которые адсорбируются на бактериальной клетке, вводят генетический материал, реплицируются и вызывают лизис хозяина. Узкая специфичность позволяет минимизировать воздействие на нецелевую микробиоту, но одновременно делает необходимым подтверждение активности препарата в отношении конкретного актуального клинического изолята.

Особый интерес к фаготерапии при ППИ связан с биопленкой. Некоторые бактериофаги способны проникать в биопленочный матрикс и продуцировать ферменты, в том числе деполимеразы, разрушающие компоненты внеклеточного полимерного вещества. Однако зрелая биопленка остается неоднородной средой, включающей клетки с разной метаболической активностью, поэтому высокая литическая активность против планктонной культуры не гарантирует одинаковой эффективности *in vivo*.

Фаг-антибиотическое взаимодействие также нельзя считать универсальным синергизмом. В зависимости от конкретного фага, бактериального штамма, класса и концентрации антибиотика, последовательности и времени введения возможны синергический, аддитивный, нейтральный и антагонистический эффекты. Экспериментальные модели *S. aureus* и других возбудителей показывают, что в ряде сочетаний предварительное воздействие фага повышает последующую эффективность антибиотика за счет нарушения структуры биопленки и изменения состояния бактериальной популяции. В других комбинациях подавление бактериального роста антибиотиком может уменьшать репликацию фага. Поэтому рациональный подбор пары «фаг-антибиотик» требует лабораторной проверки, а не предположения о синергизме по умолчанию [23, 53, 73].

Эта позиция отражена в экспертном документе Antibacterial Resistance Leadership Group (ARLG) *Considerations for the Use of Phage Therapy in Clinical*

Practice [109]. Эксперты подчеркивают отсутствие стандартизированного метода тестирования комбинаций фаг–антибиотик и считают перспективной разработку таких исследований для выявления как синергизма, так и возможного антагонизма. Документ не рекомендует фаготерапию для рутинного применения, но допускает ее экспериментальное использование при рефрактерных, MDR- и биопленко-ассоциированных инфекциях, в том числе при остеоартикулярных и имплантат-ассоциированных инфекциях, когда стандартные возможности лечения оказались неэффективными или ограниченными.

Консенсус ARLG одновременно создает прямую связь между фаготерапией и геномными технологиями. Для безопасного клинического применения фаги должны быть секвенированы с исключением генов антибиотикорезистентности, токсинов и генетических признаков способности к лизогении. Бактериальные штаммы, используемые для размножения терапевтического фага, также желательно секвенировать и оценивать на наличие токсинов, генов антибиотикорезистентности, профагов и других нежелательных детерминант. Если в качестве производственного хозяина используется клинический изолят пациента, его геномная характеристика приобретает дополнительное значение. Следовательно, WGS и фаготерапия в современной персонализированной модели не являются независимыми направлениями: геномная характеристика может одновременно уточнять биологию возбудителя и повышать безопасность производства фагового препарата [109].

Фагорезистентность может формироваться через изменение рецепторов, системы рестрикции-модификации, abortивную инфекцию, CRISPR-Cas и другие механизмы. Она не всегда эквивалентна клинической неудаче: изменение бактериального рецептора иногда сопровождается снижением вирулентности, нарушением биопленкообразования или изменением чувствительности к антибиотикам. Вместе с тем клиническая предсказуемость таких эволюционных компромиссов пока недостаточна, поэтому возникновение фагорезистентности следует рассматривать как параметр динамического мониторинга, а не как заранее ожидаемое терапевтическое преимущество [36, 51, 67, 73, 74, 97].

1.10 Персонализированная фаготерапия при ППИ и концепция PHAGO-DAIR

Современная клиническая фаготерапия ППИ развивалась преимущественно как *salvage therapy / compassionate-use therapy* («спасительная терапия», «терапия последней линии») у пациентов с крайне ограниченными стандартными возможностями лечения. *Salvage therapy / Compassionate-use therapy* – это медицинская стратегия, применяемая в ситуациях, когда стандартные методы лечения больше не эффективны. Она используется в критических случаях, когда состояние пациента критическое, а потенциальные преимущества лечения перевешивают высокие риски осложнений [35, 42, 46, 84, 92, 109].

В опубликованных наблюдениях фаги назначались после неоднократных неудач хирургического лечения и антибиотикотерапии, при рецидивирующей или хронической инфекции, MDR/XDR-возбудителях, невозможности очередной ревизии либо в ситуации, когда следующими вариантами становились артродез, резекционная артропластика или ампутация. Для диссертационного текста термин «терапия отчаяния» (*desperation therapy*) целесообразно использовать лишь как пояснительную характеристику; более корректными являются понятия «спасительная терапия», «терапия последней линии».

Персонализированная подготовка бактериофагов включает выделение актуального возбудителя, тестирование его чувствительности к фагам, выбор монофага или коктейля, подтверждение литической активности, наработку и очистку препарата, контроль стерильности, титра и содержания бактериальных примесей, а затем выбор пути и режима введения. Штаммовая специфичность является критическим ограничением: фаг, активный против одного изолята, может быть неэффективен против другого изолята того же вида, поэтому смена возбудителя между фагограммой и хирургическим вмешательством способна сделать ранее подобранный препарат нерелевантным.

Особое место занимает концепция *PHAGO-DAIR (PhagoDAIR)* – сочетание хирургической санации с сохранением стабильных компонентов эндопротеза,

системной этиотропной антибиотикотерапией и локальным введением индивидуально подобранного фага или фагового коктейля [41, 46, 47, 114]. При хронической ППИ такой подход фактически расширяет традиционные границы применения DAIR и потому на современном этапе должен трактоваться как экспериментальная или salvage-стратегия, а не как доказанная альтернатива одно- или двухэтапной ревизии.

Клинические наблюдения Ferry и соавт. показали возможность использования локально подобранных фагов в сочетании с консервативной хирургией и антибиотиками у пациентов с рецидивирующей стафилококковой и *Pseudomonas aeruginosa*-ППИ коленного сустава [46, 47, 114]. В серии Doub и соавт. 10 пациентов с рецидивирующей ППИ получали адъювантную бактериофаготерапию [41]: у шести она сочеталась с DAIR, у четырех – с одно- или двухэтапной ревизионной операцией. Ни у одного пациента не был зарегистрирован рецидив, вызванный исходным возбудителем, однако все больные одновременно получали стандартную антибактериальную терапию, а часть пациентов после DAIR – длительную супрессию. Следовательно, серия демонстрирует клиническую выполнимость и потенциальную полезность подхода, но не позволяет изолированно оценить вклад фага.

Критически важно учитывать и отрицательные или частично успешные наблюдения. При неполном фаговом покрытии полимикробной инфекции возможно исчезновение целевого микроорганизма при сохранении другого компонента смешанной инфекции. В отдельных случаях после PhagoDAIR исходный *S. aureus* переставал выделяться, но позднее возникала инфекция с новым, генетически неродственным штаммом или другим патогеном [35, 46, 48]. Такие наблюдения показывают, что «эрадикация мишени фага» и «успех лечения ППИ» – не идентичные конечные точки.

Параллельно формируются стандартизированные клинические платформы. В бельгийской программе PHAGEFORCE [28, 88] лечение трудноизлечимых инфекций контролируется мультидисциплинарной командой; при инфекциях опорно-двигательного аппарата фаги могут вводиться через дренажную систему

несколько раз в сутки в течение ограниченного курса. Дренаж используется не только для доставки препарата, но и для последовательного отбора материала с определением фагового титра, бактериальной нагрузки и динамики фагорезистентности. Бактериальные изоляты подвергаются геномной характеристике. В протоколах Onsea/Bessems перед локальным введением фага применялся 1,4% раствор бикарбоната натрия для создания щелочной среды [28, 87]. Стандартизация данного процесса позволяет перевести единичные случаи вынужденного использования фагов в формат систематизированных данных, обладающих высокой прогностической ценностью.

Таким образом, PHAGO-DAIR представляет одну из наиболее клинически привлекательных моделей применения фагов при ППИ, поскольку потенциально позволяет сохранить функциональный имплантат у пациентов, у которых его удаление сопряжено с высокой хирургической и функциональной ценой. Однако именно высокая селекция таких пациентов и одновременное применение хирургии и антибиотиков делают особенно необходимым сравнительный дизайн исследований.

Накопленные клинические данные в целом свидетельствуют о приемлемой переносимости бактериофагов, но объем наблюдений остается недостаточным для окончательной оценки безопасности. Описаны лихорадка, озноб, транзиторные гемодинамические реакции и локальные воспалительные явления. В сериях группы Doub неоднократно отмечался обратимый трансаминит, преимущественно при внутривенном введении [41, 42]. Эти изменения регрессировали после прекращения терапии, однако их механизм окончательно не установлен. Поэтому внутривенная фаготерапия требует лабораторного мониторинга функции печени, а качество фагового препарата – строгого контроля стерильности, эндотоксина и иных продуктов бактериального происхождения.

Систематический обзор Genevière и соавт. (2021) включил 20 публикаций, 51 пациента и 52 случая лечения инфекций костей и суставов [50]. Благоприятный исход был описан в 71% случаев, однако антибиотики одновременно назначались в 79%, а хирургическое вмешательство выполнялось в 87% случаев.

Рандомизированных контролируемых исследований в этой выборке не было. Таким образом, даже высокая доля положительных исходов не позволяет определить собственную добавочную эффективность бактериофага.

Scoping review Young и соавт. (2024) включил 77 исследований, из которых 41 представляло данные у людей; в современном клиническом материале было описано 137 пациентов, получавших фаготерапию [124]. Авторы вновь подчеркнули, что доказательная база ортопедической фаготерапии представлена преимущественно исследованиями низкого уровня доказательности и характеризуется выраженной неоднородностью доз, способов доставки, продолжительности лечения и сочетаний с антибиотиками.

Среди сравнительных работ особого внимания заслуживает исследование Fedorov и соавт. (2023) [45]. У 45 взрослых пациентов после одноэтапной ревизии по поводу глубокой ППИ тазобедренного сустава проспективная группа, получавшая специфический фаговый препарат в сочетании с этиотропной антибиотикотерапией, была сопоставлена с ретроспективной группой сравнения, получавшей антибиотика без фага. Через 52 недели рецидив был зарегистрирован у 1 пациента в группе фаготерапии и у 8 в группе сравнения (4,5% против 36,4%). Этот результат представляет важный клинический сигнал, однако исследование не было рандомизированным, использовало исторический контроль и не устраняло полностью различия сопутствующей терапии. Поэтому оно должно рассматриваться как аргумент в пользу дальнейшей проверки гипотезы, но не как окончательное доказательство эффективности.

Систематические и scoping-обзоры клинической фаготерапии костно-суставных инфекций и ППИ, опубликованные в 2021–2024, не представили завершенных многоцентровых рандомизированных исследований, способных надежно оценить добавочную эффективность персонализированного фага к стандартизированным хирургии и антибиотикотерапии [50, 65, 123, 124]. Это позволяет сформулировать ключевую потребность направления: необходимы проспективные сравнительные, а затем рандомизированные исследования с заранее заданными критериями включения, единым хирургическим протоколом,

стандартизированной антибиотикотерапией, описанной фагограммой, дозированием и длительностью лечения, а также клинически значимыми конечными точками.

Оптимальный дизайн должен отвечать не на вопрос: работают ли фаги вообще, а на вопрос о добавочной эффективности бактериофага: улучшает ли персонализированная фаготерапия результат при одинаковой хирургической стратегии и сопоставимой антибиотикотерапии. Именно такой подход позволяет минимизировать главный недостаток существующих серий – невозможность разграничить вклад хирургической санации, антибиотика и самого фага.

Вместе с тем отсутствие рандомизированных клинических исследований не обесценивает качественные наблюдательные данные. Для формирующейся технологии систематически документированные клинические случаи, проспективные регистры и небольшие сравнительные когорты являются необходимым этапом развития [50, 65, 109, 123, 124]. Особую ценность имеет публикация не только успешных, но и неудачных случаев, поскольку они позволяют выявлять причины терапевтической неэффективности: недостаточный фаговый спектр, полимикробную инфекцию, смену возбудителя, формирование фагорезистентности, недостаточный хирургический контроль очага, проблемы доставки препарата или антагонистическое взаимодействие с антибиотиком.

Анализ современной литературы позволяет сформулировать несколько взаимосвязанных дефицитов доказательств. Во-первых, результаты лечения ППИ оцениваются на неодинаковых временных точках и с различными определениями успеха, а инфекционный, реконструктивный и функциональный исходы нередко объединяются в одну категорию. Во-вторых, стандартная культура и фенотипическая антибиотикограмма не позволяют надежно разграничить персистенцию или рецидив исходного штамма и реинфекцию другим штаммом того же вида. В-третьих, хотя WGS уже использовалось при ППИ для *S. aureus*, *S. epidermidis* и других возбудителей, универсальная геномная сигнатура ППИ и надежные геномные предикторы неудачи лечения не установлены. В-четвертых, клинические данные по персонализированной фаготерапии остаются

преимущественно нерандомизированными и не позволяют окончательно определить ее добавочную эффективность.

Поэтому собственное исследование целесообразно строить как последовательное решение самостоятельных, но связанных вопросов. Клинический ретроспективный этап определяет структуру, сроки и кратность повторных инфекционных событий и ортопедические последствия лечения. WGS-этап анализирует последовательные изоляты *S. aureus* и позволяет оценить их клональное родство, резистом, вирулом и возможные изменения, возникшие в ходе инфекции и лечения. Сравнительный клинический этап оценивает переносимость и исходы стандартной хирургической и антибактериальной терапии, дополненной персонализированным бактериофагом.

Научная новизна WGS-компонента не должна формулироваться как «первое полногеномное секвенирование возбудителей ППИ», поскольку подобные исследования уже опубликованы. Более защищаемой является формулировка о комплексном клинико-геномном анализе повторных изолятов *S. aureus* при ППИ тазобедренного сустава с одновременной оценкой клонального родства, генетических детерминант антибиотикорезистентности и вирулентности и их сопоставлением с временной линией рецидива и проведенного лечения. Такая постановка соответствует реальному пробелу доказательств и исключает легко опровергаемое заявление о приоритете самой технологии WGS.

Связь WGS с фаготерапией также должна быть сформулирована осторожно. Геномные изменения не являются автоматическим показанием к назначению бактериофага, а наличие активного фага не заменяет хирургический контроль источника и этиотропную антибиотикотерапию. WGS отвечает прежде всего на вопросы родства, резистома, вирулома и внутрипациентной эволюции; фагограмма – на вопрос о чувствительности актуального изолята к конкретному фагу. Эти методы дополняют, но не подменяют друг друга.

В то же время геномная характеристика приобретает дополнительное значение в персонализированной фаготерапии. Консенсус ARLG 2022 рекомендует геномную проверку терапевтических фагов на отсутствие токсинов,

генов антибиотикорезистентности и признаков лизогении, а также желательно геномное исследование бактериального штамма, используемого для наработки фага [109]. Программа PHAGEFORCE показывает перспективность интеграции клинических, микробиологических и геномных данных с динамическим мониторингом фагового титра и бактериальной популяции [28, 88]. Следовательно, объединение клинической эпидемиологии рецидивов, WGS и персонализированной адъювантной фаготерапии формирует логически целостную исследовательскую модель.

Основная клиническая гипотеза при этом остается ограниченной и проверяемой: у тщательно отобранных пациентов с хронической или рецидивирующей ППИ дополнительное персонализированное литическое воздействие, применяемое вместе с адекватной хирургической санацией и этиотропной антибиотикотерапией, может улучшить контроль инфекции и/или вероятность сохранения или восстановления функционального эндопротеза. Подтверждение этой гипотезы требует сравнительного исследования; даже благоприятные результаты пилотной когорты должны интерпретироваться с учетом размера выборки, нерандомизированного дизайна и систематической ошибки отбора.

1.11 Выводы по главе 1

1. ППИ остается ведущим осложнением как первичного, так и ревизионного эндопротезирования. Выбор методов лечения ППИ зависит напрямую от сроков развития ППИ и фенотипических характеристик возбудителя. Антибиотикорезистентность возбудителя ППИ снижает эффективность ее лечения, что проявляется рецидивами ППИ. Поздние и множественные рецидивы нельзя достоверно характеризовать только по результатам первых 52 недель наблюдения; необходима оценка всех клинических проявлений на протяжении более длительного послеоперационного периода.

2. Бактериологическое исследование с фенотипической антибиотикограммой остаются обязательными для диагностики ППИ, но не позволяют доказать клональное родство повторных изолятов одного вида. Наибольшая клиническая ценность WGS при рецидивирующей ППИ состоит в анализе парных или последовательных изолятов для разграничения вероятной персистенции/рецидива исходного штамма и реинфекции, а также для оценки внутриаппациентной эволюции резистомы и вируленты.

3. Персонализированная фаготерапия при ППИ должна рассматриваться как адъювантный, дополнительный антибактериальный фактор, а не как замена хирургическому лечению и этиотропной антибиотикотерапии. PHAGO-DAIR представляет перспективную спасительную стратегию сохранения стабильного эндопротеза у тщательно отобранных пациентов с трудноизлечимой ППИ, однако ее эффективность пока подтверждается преимущественно клиническими наблюдениями и небольшими сериями.

4. Консенсус ARLG 2022 допускает экспериментальное применение фаготерапии при рефрактерных инфекциях и подчеркивает необходимость стандартизации фагограммы, геномного контроля безопасности фага и бактериального производственного штамма, фармакокинетики и комбинированного применения с антибиотиками [109].

5. Сравнительные данные по лечению ППИ с помощью фагов ограничены; имеющиеся нерандомизированные исследования формируют благоприятный посыл для лечения ППИ, но не заменяют необходимость проспективных многоцентровых рандомизированных исследований, оценивающих добавочную эффективность фаготерапии к стандартизированному лечению ППИ. Это и послужило основанием для проведения нашего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общий дизайн и последовательность исследования

Работа выполнена как одноцентровое клиническое исследование, объединяющее три последовательно связанных этапа. Первый этап представлял собой ретроспективный анализ результатов лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава после первичного и ревизионного эндопротезирования. На втором этапе проведено полногеномное секвенирование клинических изолятов *Staphylococcus aureus* с сопоставлением повторных культур, фенотипической чувствительности и генетических детерминант антибиотикорезистентности. Третий этап включал открытое нерандомизированное сравнительное исследование стандартного лечения хронической полирезистентной ППИ и того же комплекса лечения, дополненного локальным введением индивидуально подобранных бактериофагов (рисунок 1).

Последовательность этапов определялась клинической гипотезой работы, которая состояла из предположения о росте антибиотикорезистентности возбудителей ППИ, и необходимости применения иных антибактериальных агентов для уменьшения количества рецидивов ППИ и обеспечения сохранности эндопротезов после завершающего этапа лечения ППИ. Анализ ретроспективной когорты позволил оценить сроки, кратность и структуру рецидивов, а также различия инфекционных и ортопедических исходов после первичного и ревизионного эндопротезирования. Методом полногеномного секвенирования уточнялось, является ли повторное выделение *S. aureus* проявлением реактивации филогенетически родственного штамма или вероятным новым инфицированием, как самостоятельный инфекционный процесс, и выявление генов резистентности при развитии рецидивов ППИ и соответствие фенотипическим признакам (антибиотикограмме). Проспективный этап был направлен на пилотную оценку дополнительного персонализированного антимикробного воздействия фагами у пациентов с хронической ППИ, вызванной полирезистентными возбудителями.



Рисунок 1 – Общая структура и последовательность этапов диссертационного исследования

Клиническая часть исследования выполнена в ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ретроспективная когорта сформирована по случаям лечения ППИ ТБС в 2012–2019. Клинические изоляты для полногеномного исследования были получены в тот же период и сохранялись в коллекции до выполнения молекулярно-генетического анализа. Набор пациентов проспективного этапа проводился в 2018–2021, наблюдение за которыми продолжалось в течение двух лет (104 недели).

Этап полногеномного секвенирования выполнялся совместно с ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (д.м.н.

Филипенко М.Л.). Подбор и подготовка индивидуальных бактериофагов осуществлялись на базе профильной лаборатории этого учреждения под руководством д.м.н. Тикунова Н.В., выполненной в рамках Государственного задания № 125012300671-8. Клиническое наблюдение, хирургическое лечение, забор материала и оценка исходов проводились в ННИИТО им. Я. Л. Цивьяна.

Перспективный этап проводился после одобрения локальным этическим комитетом ФГБУ «ННИИТО им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России (протокол № 011/19 от 20.09.2019). Пациенты подписывали информированное согласие на лечение, применение индивидуально подобранного препарата бактериофага и использование обезличенных клинических данных в научных целях. Ретроспективный анализ выполнялся по обезличенной медицинской документации. В диссертации не приводятся прямые идентификаторы пациентов.

2.2 Классификации, рабочие определения и термины

Диагноз ППИ устанавливали на основании совокупности клинических, лабораторных, микробиологических и интраоперационных признаков, зафиксированных в медицинской документации. При анализе формы ППИ учитывали подходы W. Zimmerli и соавт., и дополнения С. Li и соавт., связывающие длительность симптомов с вероятностью формирования зрелой биопленки (приложение Г) [71, 127]. Для настоящей работы принципиальное значение имели не только календарный срок после эндопротезирования, но и продолжительность клинических проявлений до начала специализированного лечения.

Повторный подтвержденный случай инфекции после завершения лечения первичной ППИ обозначали термином «рецидив» без автоматического вывода о тождестве штаммов. Разграничение реактивации прежнего штамма и нового инфицирования выполнялось только в молекулярно-генетической серии при наличии повторных сохраненных изолятов. События до 52 недели, события в

пределах 104 недель и более поздние случаи ППИ учитывали отдельно (таблица 3).

Таблица 3 – Рабочие определения, использованные при анализе результатов

Термин	Рабочее определение
Первичный клинический случай ППИ	Первый случай ППИ, включенный в первый этап исследования
Стартовый возбудитель ППИ	Микроорганизм выделенный при верификации первого эпизода ППИ
Острая ППИ	Форма ППИ с короткой длительностью симптомов и предполагаемой незрелой биопленкой, допускающей рассмотрение стратегии сохранения стабильных компонентов (Zimmerli и соавторов, и дополнения С. Li)
Хроническая ППИ	Форма ППИ с длительным течением и предполагаемой зрелой биопленкой, при которой основой лечения являлось удаление инфицированных компонентов/ (Zimmerli и соавторов, и дополнения С. Li)
Рецидив ППИ	Повторное клиническое проявление ППИ вызванное филогенетически родственным штаммом микроорганизма или микроорганизмом другого вида и рода
Реинфекция, повторное заражение ППИ	Новый клинически и микробиологически подтвержденный случай ППИ после завершения лечения первичного инфекционного процесса, вызванный филогенетически не родственным штаммом или другим видом микроорганизмом
Купирование ППИ инфекции	Отсутствие клинических и диагностических признаков ППИ на установленной временной точке
Выживаемость эндопротеза	Сохранение или ре/реэндопротезирование эндопротеза без подтвержденного рецидива на заданной временной точке
«Жизнь со спейсером»	Отсутствие активной инфекции при сохраненном артикулирующем или статическом спейсере без выполнения ре/реэндопротезирования
«Жизнь без протеза»	Купирование инфекции после удаления эндопротеза без последующего реэндопротезирования; инфекционно благоприятный, но ортопедически неблагоприятный исход
Хронический остеомиелит	Сохраняющееся или рецидивирующее инфекционное течение после удаления имплантата с наличием свища и ортопедического дефицита

2.3 Первый этап исследования: ретроспективная клиническая когорта

В ретроспективный этап включены 302 пациента, лечившихся по поводу ППИ ТБС в 2012–2019. После первичного эндопротезирования ППИ была зарегистрирована у 199 пациентов, после ревизионного эндопротезирования – у

103. Анализировалась сплошная доступная совокупность случаев; формальный априорный расчет размера выборки для ретроспективной части не выполнялся.

Основной единицей анализа являлся пациент. Повторные госпитализации, операции и отдельные случаи рецидива рассматривали как события относительно одного конкретного пациента. Для каждого случая регистрировали пол, возраст, индекс массы тела, статус ASA, индекс NNIS, тип предшествующего эндопротезирования, длительность индексной операции, форму ППИ, срок от манифестации симптомов до госпитализации, хирургическую стратегию, результаты микробиологических исследований, ранние и поздние рецидивы, число повторных рецидивов и конечный статус имплантата (таблица 4).

Таблица 4 – Критерии формирования ретроспективной когорты

Критерии включения	Критерии не включения/исключения
Подтвержденная ППИ тазобедренного сустава	Инфекция другой локализации или отсутствие эндопротеза ТБС
Лечение в профильном отделении в 2012–2019 гг.	Недостаточность сведений для подтверждения диагноза ППИ
Доступные сведения о первичном этапе лечения ППИ после эндопротезирования и выбранной лечебной стратегии лечения ППИ	Дублирование одного и того же первого случая ППИ в документации
Первичное либо ревизионное эндопротезирование как предшествующее вмешательство	Поверхностная инфекция, не соответствующая критериям глубокой ППИ

2.4 Клинические, лабораторные и лучевые методы исследования

При поступлении оценивали анамнез истории болезни, первичное или ревизионное эндопротезирование, сроки появления боли, локальной гипертермии, отделяемого из раны или свища, лихорадку, предшествующую антибактериальную и хирургическую терапию. Особое внимание уделяли интервалу от возникновения симптомов до начала специализированного лечения, поскольку он использовался как клинический показатель вероятности созревания биопленки и учитывался при выборе хирургической стратегии.

Лабораторное обследование включало общий анализ крови, определение скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка и биохимических

показателей по клиническим показаниям. На третьем этапе динамику СРБ оценивали до операции, через 3 ± 1 , 7 ± 1 и 14 ± 2 суток. Лабораторные показатели интерпретировали совместно с клинической картиной и микробиологическими результатами; изолированное повышение воспалительного маркера не использовали как единственное основание для диагноза или рецидива.

Рентгенографию таза и пораженного ТБС выполняли в стандартных проекциях для оценки положения и стабильности компонентов, зон остеолита, миграции имплантата и костных дефектов. Компьютерную томографию применяли по клиническим показаниям для уточнения объема дефектов и предоперационного планирования. На фаготерапевтическом этапе дефекты вертлужной впадины и бедренной кости описывали по классификации Paprosky (приложение В).

Бактериологические исследования проводили на неселективных и селективных питательных средах. Предварительную идентификацию выполняли по морфологическим, тинкториальным и биохимическим признакам; окончательную – с использованием автоматизированной системы VITEK 2 Compact 30 и, для стафилококков, API STAPH. Видовую принадлежность части сохраненных изолятов дополнительно валидировали методом масс-спектрометрии.

Фенотипическую чувствительность определяли диско-диффузионным и/или автоматизированным методом с интерпретацией по действовавшим на момент исследования критериям, основанным на документах EUCAST. При анализе учитывали число положительных образцов, принадлежность микроорганизма к типичным патогенам или вероятным контаминантам, предшествующую антибактериальную терапию и клинические признаки ППИ.

Бактериологические методы исследования и транспортировка биологического материала (биоптатов) проводились согласно рекомендациям Зубкова М.Н. [10]. Штаммы возбудителей ППИ пациентов, включенных в исследование, передавали в ИХБФМ СО РАН, где проводился подбор и подготовка бактериофагов согласно рекомендациям [81, 107], в рамках

предписаний, установленных общей фармакопейной статьей (ОФС) 1.7.1.0002.15. Общей фармакопейной статьей «Бактериофаги» (утв. и введена в действие Приказом Минздрава России от 31.10.2018 № 749).

2.5 Хирургические методы лечения первого этапа

Выбор операции осуществляли с учетом длительности симптомов, стабильности компонентов, состояния мягких тканей и кости, предполагаемой зрелости биопленки, возбудителя, чувствительности к антибактериальным препаратам, предшествующих санаций и соматического риска. Ретроспективный дизайн не позволял рассматривать выбор операции как случайное воздействие; каждая стратегия применялась в клинически отличающейся группе пациентов.

2.5.1 DAIR

DAIR (Debridement, Antibiotics and Implant Retention) применяли преимущественно при острой ППИ с короткой длительностью симптомов, стабильными компонентами и сохранными мягкими тканями. Операция включала ревизию раны, удаление нежизнеспособных тканей, получение нескольких образцов для посева, обильное промывание, замену доступных модульных компонентов и сохранение стабильных фиксированных частей эндопротеза. После операции проводили адресную системную антибактериальную терапию.

2.5.2 Одноэтапное ревизионное эндопротезирование

Одноэтапную стратегию использовали у отобранных пациентов при возможности радикального удаления инфицированных тканей, идентифицированном возбудителе и наличии активной антибактериальной схемы. Во время одной операции удаляли компоненты эндопротеза и цемент, при его наличии, выполняли санацию с повторной обработкой операционного поля и

имплантировали новый эндопротез, преимущественно цементной фиксации с добавлением антибактериальных препаратов в цемент по принятой технологии.

2.5.3 Двухэтапное лечение с установкой спейсера

При хронической ППИ и наличии условий для временной реконструкции на первом этапе удаляли эндопротез и цемент при его наличии, выполняли расширенную санацию и устанавливали артикулирующий либо статический цементный спейсер с антибактериальными препаратами. Второй этап – реэндопротезирование – выполняли после клинического купирования инфекции, снижения маркеров воспаления и отсутствия микробиологических данных за сохраняющуюся активную ППИ.

2.5.4 Удаление эндопротеза с хирургической паузой

При повторных рецидивах, при полирезистентных микроорганизмах или смешанной инфекции, выраженных костных дефектах, и невозможности безопасной установки спейсера выполняли удаление всех компонентов с резекционной артропластикой по Girdlestone. После санации следовал период хирургической паузы. Возможность последующего реэндопротезирования оценивали индивидуально; отказ пациента от реэндопротезирования при сохраняющемся высоком риске рецидива ППИ формировал исход лечения – как «жизнь без протеза» (таблица 5).

Таблица 5 – Хирургические стратегии, анализировавшиеся на первом этапе

Стратегия	Основные клинические предпосылки	Оцениваемый конечный результат
DAIR	Идентифицированный возбудитель, хорошая антибиотикочувствительность. Короткая длительность клинических проявлений, стабильные компоненты, возможность замены модульных частей	Сохранение эндопротеза без рецидива ППИ в течении 104 недель; необходимость последующего удаления при рецидиве ППИ или переход к двухэтапному лечению ППИ

Продолжение таблицы 5

Одноэтапное лечение	Идентифицированный возбудитель, возможность радикальной санации и повторного эндопротезирования в одну сессию	Купирование ППИ и сохранение вновь установленного эндопротеза в течение 104 недель
Двухэтапное со спейсером	Хроническая ППИ, возможность временной спейсирования и планируемого второго этапа	Купирование инфекции после первого этапа на фоне установленного спейсера, Реэндопротезирование и сохранение вновь установленного эндопротеза без рецидива ППИ в течение 104 недель; «жизнь со спейсером»; повторная санация из-за рецидива ППИ
Удаление с хирургической паузой	Тяжелая локальная ситуация, DTT/полирезистентные возбудители, рецидивы ППИ	Реэндопротезирование после хирургической паузы; «жизнь без протеза»; Хронический остеомиелит

2.6 Антибактериальная терапия и наблюдение на первом этапе исследования

Эмпирическую антибактериальную терапию начинали после получения операционного материала, затем корректировали по виду возбудителя, фенотипической чувствительности, переносимости и возможности использования препаратов с активностью в отношении имплантат-ассоциированной инфекции. Конкретные схемы и продолжительность лечения зависели от вида операции и клинической ситуации. Локальные антибактериальные препараты применяли в составе цемента при установке спейсера или при имплантации цементного эндопротеза в соответствии с технологией производителя.

Контроль исходов лечения проводили при очных осмотрах, повторных госпитализациях и телефонном контакте. Для ранней оценки использовали временную точку 52 недель; для сопоставимого среднесрочного результата – 104 недели. При наличии данных учитывали более поздние события на протяжении 104–312 недель. Отсутствие контакта фиксировали как потерю для наблюдения и не приравнивали к благоприятному исходу.

2.7 Второй этап исследования: полногеномное секвенирование

Молекулярно-генетическое исследование включало 20 клинических изолятов *S. aureus*, полученных от 13 пациентов с ППИ ТБС. У восьми пациентов исследован один изолят, у трех – по два и у двух – по три. Повторные культуры у пяти пациентов были получены при последующих рецидивах ППИ. Отбор имел целевой характер и не представлял случайную выборку всей ретроспективной когорты.

Изоляты сохраняли при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в среде Лурия–Бертани с 30% глицерола. Помимо автоматизированной антибиотикограммы VITEK AST-GP67, чувствительность определяли диско-диффузионным методом к цефокситину, рифампицину, линезолиду, триметоприму/сульфаметоксазолу, фторхинолонам, тигециклину, аминогликозидам, эритромицину, тетрациклину и клиндамицину. Для каждого случая учитывали дату госпитализации, выполненную операцию и назначенные антибактериальные препараты.

ДНК выделяли из чистой бактериальной культуры после ферментативного и химического лизиса клеток. Осадки ресуспендировали в растворе NaCl, обрабатывали лизоцимом и РНКазой, затем добавляли буфер на основе гуанидинтиоцианата. После инкубации лизат переносили в спин-колонки, ДНК осаждали изопропанолом, промывали этанолом и элюировали раствором Трис-HCl. Концентрацию и чистоту оценивали спектрофотометрически по A260 и соотношению A260/A280.

Для подготовки библиотеки использовали 100 нг ДНК. Материал фрагментировали ультразвуком, восстанавливали концы фрагментов, выполняли А-тейлинг и лигирование адаптеров. Секвенирование проводили на платформе Illumina MiniSeq в парноконцевом режиме 2×150 пар оснований с набором MiniSeq High-Output reagent kit.

Адаптерные последовательности из демультимплексированных прочтений удаляли программой Trimmomatic версии 0.32 с параметрами LEADING=20, TRAILING=20, MINLEN=30. Оставшиеся прочтения собирали de novo

программой SPAdes версии 3.9.0 с параметрами по умолчанию; для последующего анализа использовали файлы scaffolds.fasta. Гены и мутации антибиотикорезистентности выявляли программой ResFinder, видовую принадлежность подтверждали KmerFinder. Последовательностный тип определяли с помощью MLST tool, spa-тип – spaTyper по базе Ridom SpaServer, тип SCCmec – SCCmecFinder 1.2. Дополнительно анализировали варианты в генах *gdpP* и *pbp4* [29, 30, 58, 64, 69, 90, 96, 98].

Филогенетический анализ выполняли по 23 315 полиморфным позициям корового генома с использованием референсного генома *S. aureus* subsp. *aureus* NCTC 8325 (NC_007795.1). Выравнивание формировали программой Snippy, дерево максимального правдоподобия – FastTree 2, визуализацию – MEGA 10.2.4. Функциональную аннотацию выполняли RAST. Родство повторных изолятов интерпретировали совместно с числом геномных различий, временным интервалом, эпидемиологическим перекрытием и клинической траекторией.

2.8 Третий этап исследования: дизайн и формирование групп

Третий этап представлял собой открытое, нерандомизированное, сравнительное и пилотное исследование. Группа пациентов, получавших бактериофаг, формировалась проспективно; часть группы сравнения была сформирована ретроспективно и часть – параллельно набору. В связи с этим дизайн в диссертации характеризуется как амбиспективный. Распределение не было случайным и зависело прежде всего от наличия в библиотеке фага, активного против актуального клинического изолята.

Всего рассмотрен 41 пациент с хронической полирезистентной ППИ ТБС (таблица 30). Тридцать пять пациентов были направлены на подбор фага. У 21 пациента активный фаг был найден; двое исключены до начала исследуемого курса в связи со сменой возбудителя, поэтому итоговая группа фаготерапии составила 19 пациентов. У 14 пациентов активный фаг подобрать не удалось;

совместно с шестью пациентами, непосредственно включенными в сравнение, они сформировали группу стандартного лечения из 20 человек (таблица 6).

Таблица 6 – Критерии формирования групп третьего этапа

Критерии	Содержание
Включение	Возраст 18–80 лет; хроническая ППИ ТБС; фенотипические признаки полирезистентности; возможность планового хирургического лечения; информированное согласие
Дополнительное условие для фаготерапии	Наличие индивидуально активного бактериофага против актуального клинического изолята с достаточным титром
Невключение	Острая ППИ; отсутствие признаков полирезистентности; невозможность соблюдения протокола; отказ пациента
Исключение до вмешательства	Выявление иного актуального возбудителя после подбора фага и до начала его введения

2.9 Определение фагочувствительности и подготовка препарата

Чистую культуру возбудителя выращивали в жидкой питательной среде, затем готовили суспензию стандартизированной плотности и наносили ее в верхний слой мягкого агара. Коллекционные и коммерческие бактериофаги наносили каплями на бактериальный газон. Фаги, вызывавшие прозрачную зону полного лизиса, рассматривали как кандидаты для наработки индивидуального препарата.

Для наработки фага клеточную биомассу инкубировали в среде Лурия–Бертани, добавляли активный фаг и продолжали культивирование до просветления среды. Фаголизат центрифугировали и стерилизовали через фильтр с размером пор 0,20–0,22 мкм. Титр определяли методом двухслойного агара с десятикратными разведениями. Для одного пациента готовили десять пробирок по 5 мл; концентрация составляла не менее 10^6 БОЕ/мл и в большинстве случаев находилась в диапазоне 10^6 – 10^9 БОЕ/мл. Каждую серию проверяли на стерильность и сопровождали сведениями о пациенте, возбудителе, составе и дате приготовления.

2.10 Протокол адъювантной бактериофаготерапии

После хирургического этапа раствор индивидуально подобранного бактериофага вводили пункционно в область эндопротеза или спейсера по 5 мл один раз в сутки на протяжении 10 суток. После каждого введения фагового препарата, пациента наблюдали в стационаре не менее 6 часов. Фиксировали озноб, повышение температуры, изменение артериального давления, местную реакцию и иные нежелательные явления. При необходимости проводили симптоматическую терапию.

Фаготерапия применялась только как адъювантный компонент: все пациенты получали хирургическую санацию и системную этиотропную антибактериальную терапию. Адресную антибактериальную терапию проводили не менее 14 суток с возможным продолжением в пероральной форме. Протокол не предусматривал замену операции или системных антибиотиков бактериофагом.

2.11 Конечные точки и последующее наблюдение третьего этапа

Первичной конечной точкой являлся подтвержденный рецидив ППИ в течение 104 недель после завершения соответствующего этапа лечения. При одноэтапной операции отсчет начинали после выписки; при двухэтапном лечении – после реэндопротезирования. Состояние «временно постоянного» спейсера анализировали отдельно и не приравнивали автоматически к полноценному ортопедическому восстановлению.

К вторичным конечным точкам относили безрецидивную сохранность или восстановление имплантата, конечный инфекционный и ортопедический исход, динамику СРБ и нежелательные явления. Благоприятным комбинированным исходом считали купирование инфекции с сохранением либо восстановлением эндопротеза. «Жизнь без протеза» и хронический остеомиелит представляли отдельные исходы и не объединялись с благоприятным ортопедическим результатом.

2.12 Статистический анализ

Количественные показатели описывали медианой, первым и третьим квартилями, а также минимальным и максимальным значениями. Для независимых групп применяли U-критерий Манна–Уитни. Динамику лабораторных показателей во времени анализировали критерием Фридмана с последующими парными сравнениями критерием Вилкоксона и коррекцией множественных сравнений методом Бенджамини–Хохберга.

Категориальные признаки представляли абсолютными числами и процентами. Для сравнения использовали χ^2 -критерий либо точный критерий Фишера в зависимости от ожидаемых частот. Размер эффекта для бинарных исходов выражали отношением шансов или относительным риском с 95% доверительным интервалом; тип показателя указывали явно. Время до рецидива анализировали методом Каплана–Мейера, кривые сравнивали логарифмическим ранговым критерием; среднее отношение рисков оценивали моделью пропорциональных рисков Кокса.

Использовали двусторонние критерии, критический уровень значимости принимали равным 0,05. Статистическую обработку выполняли в IBM SPSS Statistics 25 и R 4.3.2. При интерпретации ретроспективного этапа учитывали зависимость выбранной операции от исходной тяжести; поэтому результаты лечебных подгрупп рассматривали описательно и не трактовали как причинное сравнение эффективности между несопоставимыми стратегиями.

2.13 Выводы по глав 2

Исследование построено из трех взаимосвязанных этапов: ретроспективной клинической когорты, молекулярно-генетической серии и нерандомизированного сравнительного фаготерапевтического этапа.

Для каждого этапа определены самостоятельные единицы анализа, критерии отбора и конечные точки; пациенты, случаи инфекции и изоляты не

смешивались в одном знаменателе. Эффективность купирования инфекционного процесса (инфекционный контроль) и ортопедический статус оценивались отдельно, а ранние, двухлетние и более поздние рецидивы учитывались на отдельных временных интервалах. WGS использовалось для оценки филогенетического родства и генетических детерминант резистентности, но не заменяло фенотипическую антибиотикограмму. Персонализированная фаготерапия применялась как дополнение к хирургической санации и системной антибактериальной терапии; распределение пациентов в группы на третьем этапе зависело от наличия активного фага и не было рандомизированным

.

ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

3.1 Общая характеристика пациентов

В ретроспективный анализ включены 302 пациента с ППИ ТБС, проходившие лечение в 2012–2019. Из них 199 случаев (65,9%) возникли после первичного эндопротезирования (1 группа первичного эндопротезирования), 103 случая (34,1%) – после ревизионного эндопротезирования (2 группа ревизионного эндопротезирования). За рассматриваемый период в ФГБУ «Новосибирский НИИТО им. Я.Л. Цивьяна» выполнено 11924 первичных и 1083 ревизионных эндопротезирования ТБС. Зарегистрированная частота ППИ составила соответственно 1,6% и 9,5%, то есть после ревизионных вмешательств частота развития инфекционных осложнений была в шесть раз выше.

Сформированные первая и вторая группы не различались по полу, возрасту, категориям индекса массы тела и распределению по ASA. Медиана продолжительности предшествующего вмешательства составила 80 минут после первичного и 100 минут после ревизионного эндопротезирования ($p=0,001$). Существенные различия выявлены по индексу NNIS: доля пациентов с рисками развития инфекционных осложнений 2–3 балла составила 42,7% в группе первичных и 87,4% в группе ревизионных вмешательств. Эти данные отражают более сложный операционный контекст ревизионной хирургии, но не использовались для построения причинной модели развития ППИ, поскольку в анализ включались уже состоявшиеся случаи инфекции (рисунок 2, таблица 7).

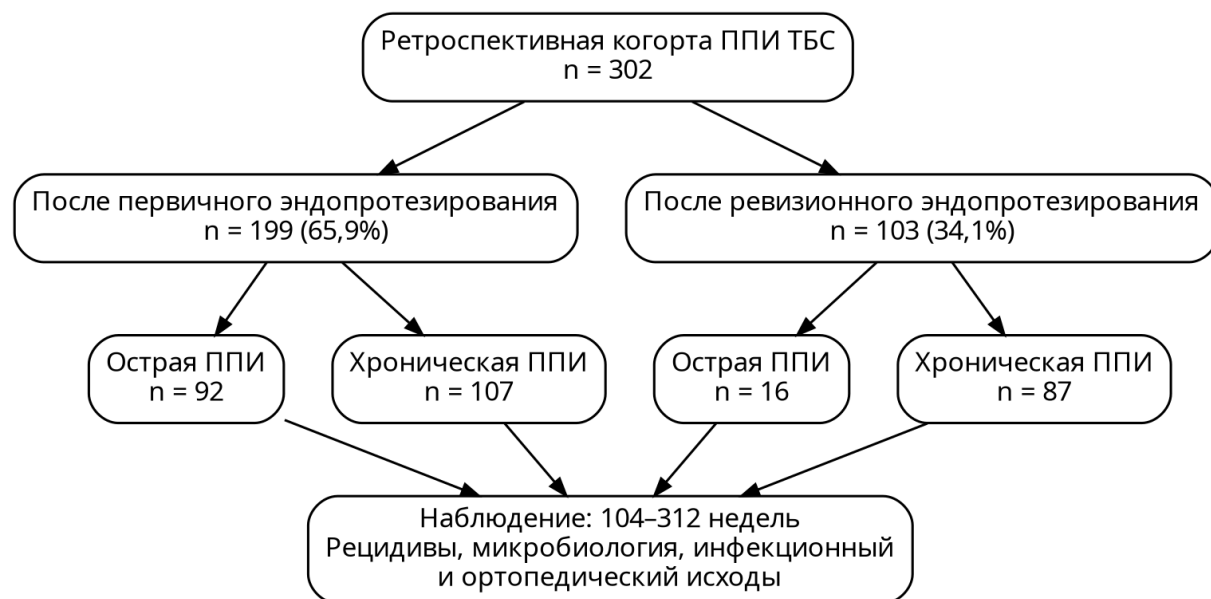


Рисунок 2 – Формирование ретроспективной когорты и основные направления анализа

Таблица 7 – Сравнительная характеристика пациентов ретроспективной когорты

Показатель	ППИ после первичного ЭП, n=199	ППИ после ревизионного ЭП, n=103	p
Мужской пол	93 (46,7%)	47 (45,6%)	0,961
Женский пол	106 (53,3%)	56 (54,4%)	0,961
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	61 [49,5; 68]	61 [48; 70]	0,475
ИМТ: дефицит массы	3 (1,5%)	2 (1,9%)	-
ИМТ: норма	54 (27,1%)	29 (28,2%)	-
ИМТ: избыточная масса	49 (24,6%)	29 (28,2%)	0,942
Ожирение I степени	44 (22,1%)	22 (21,4%)	-
Ожирение II степени	33 (16,6%)	15 (14,6%)	-
Ожирение III степени	16 (8,0%)	6 (5,8%)	-
Длительность операции, мин, Me [Q1; Q3]	80 [55; 120]	100 [75; 120]	0,001
ASA II	52 (26,1%)	24 (23,3%)	-
ASA III	117 (58,8%)	68 (66,0%)	0,674
ASA IV	21 (10,6%)	7 (6,8%)	-
ASA V	9 (4,5%)	4 (3,9%)	-
NNIS 0	4 (2,0%)	0	-
NNIS 1	110 (55,3%)	13 (12,6%)	<0,001
NNIS 2	67 (33,7%)	50 (48,5%)	-
NNIS 3	18 (9,0%)	40 (38,8%)	-

Примечание: * p относится к общему распределению категорий соответствующего признака

Анализ структуры перипротезной инфекции показал, что после первичного эндопротезирования острая форма перипротезной инфекции была выявлена у 92 пациентов, хроническая — у 107. В группе ревизионного эндопротезирования данные показатели составили 16 и 87 случаев соответственно. Таким образом, хроническое течение существенно преобладало в группе пациентов после ревизионного эндопротезирования — 84,5% против 53,8% после первичного эндопротезирования ($p < 0,001$).

Отдельно оценивали продолжительность симптомов до начала специализированного лечения. В группе ППИ после первичного эндопротезирования специализированное лечение в первые 4 недели получили 65 пациентов (32,7%), в интервале 4–6 недель — 24 (12,1%), позднее 6 недель — 110 (55,3%). После ревизионного эндопротезирования эти значения составили 7 (6,8%), 2 (1,9%) и 94 (91,3%) случаев соответственно. Распределения существенно различались между группами ($p < 0,001$). Позднее обращение в ревизионной группе сопровождалось высокой долей хронической ППИ и ограничивало возможность стратегии сохранения имплантата.

Срок госпитализации не следует отождествлять только с календарным временем от момента первичного или ревизионного эндопротезирования. Клинически более значимым являлся период активных симптомов без полноценной санации, т.е. без специализированной помощи. У части пациентов инфекция могла возникнуть в любое время, с достаточно быстрой ее идентификацией как «острая форма ППИ», но из-за позднего направления в специализированный центр к моменту операции уже соответствовала хроническому процессу со зрелой биопленкой.

3.2 Выбор хирургической стратегии

Клинические варианты проявления ППИ на момент поступления определяли и выбор тактики лечения ППИ. Структура хирургических

вмешательств различалась между группами ($p<0,001$). После первичного эндопротезирования при развитии ППИ DAIR выполнен 70 пациентам (35,2%), одноэтапное лечение – 32 (16,1%), двухэтапное со спейсером – 27 (13,6%), удаление эндопротеза с последующей хирургической паузой – 70 (35,2%). При развитии ППИ после ревизионного эндопротезирования DAIR применен только у 4 пациентов (3,9%), одноэтапное лечение – у 14 (13,6%), двухэтапное со спейсером – у 10 (9,7%), а удаление компонентов с отсроченным рerezэндопротезированием – у 75 (72,8%).

Полученное распределение соответствует различиям клинической ситуации: короткая длительность симптомов и сохранение стабильных компонентов чаще позволяли выполнить DAIR после первичного эндопротезирования, тогда как хроническая ППИ после ревизионных операций, костные дефекты и неоднократные предшествующие вмешательства чаще требовали удаления компонентов и длительной хирургической паузы. Из-за ретроспективного выбора лечения эти показатели отражают действительную клиническую практику, но не являются прямым сравнением эффективности операций (таблица 8).

Таблица 8 – 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%)

3.3 Ранние, поздние и множественные рецидивы ППИ

В течение первых 52 недель рецидив ППИ зарегистрирован у 28 из 199 пациентов после первичного эндопротезирования (14,1%) и у 16 из 103 пациентов после ревизионного (15,5%); различия на этой временной точке не были статистически значимыми ($p=0,733$). При продолжении наблюдения до 104 недель выявлены еще 3 рецидива в первой группе после первичного эндопротезирования и 17 рецидивов – во второй, после ревизионного эндопротезирования. В результате общая доля пациентов хотя бы с одним рецидивом составила 15,6% (31/199) и 32,0% (33/103) соответственно ($p=0,002$).

Среди пациентов, у которых рецидив был зарегистрирован, позднее 52 недель он впервые проявился у 3 из 31 пациентов после первичного и у 17 из 33 после ревизионного эндопротезирования – 9,7% и 51,5% соответственно ($p<0,001$). Следовательно, ограничение наблюдения одним годом практически не меняло оценку частоты рецидива после первичного эндопротезирования, но существенно недооценивало неблагоприятные события после ревизионного вмешательства. Это обстоятельство указывает на необходимость более продолжительного наблюдения за пациентами для определения эффективности лечения ППИ и не исключено переходить на критерии пятилетнего наблюдения, как у онкологических больных.

Различалась и кратность повторных рецидивов ППИ. Один рецидив зарегистрирован у 27 из 31 пациентов первой группы и у 18 из 33 второй; два рецидива – у 3 и 10; три и более – у 1 и 5 пациентов соответственно. Два и более рецидива наблюдались у 12,9% и 45,5% пациентов с рецидивирующим течением ($p=0,006$). Многократные рецидивы ППИ были свойственны пациентам после ревизионного эндопротезирования (таблица 9).

Контакт был утрачен с 39 пациентами после первичного и с 19 после ревизионного эндопротезирования – 19,6% и 18,4% соответственно.

Таблица 9 – Сроки и кратность рецидивов в сравниваемых группах

Показатель	После первичного ЭП	После ревизионного ЭП	Р
Рецидив до 52 недели	28/199 (14,1%)	16/103 (15,5%)	0,733
Первый рецидив позднее 52 недели	3/199 (1,5%)	17/103 (16,5%)	<0,001
Пациенты хотя бы с одним рецидивом за весь период	31/199 (15,6%)	33/103 (32,0%)	0,002
Один рецидив, среди пациентов с рецидивом	27/31 (87,1%)	18/33 (54,5%)	
Два рецидива	3/31 (9,7%)	10/33 (30,3%)	0,017
Три и более рецидива	1/31 (3,2%)	5/33 (15,2%)	-
Два и более рецидива	4/31 (12,9%)	15/33 (45,5%)	0,006
Потеря для наблюдения	39/199 (19,6%)	19/103 (18,4%)	0,878
Примечание: $p=0,017$ относится к общему распределению числа рецидивов по трем категориям			

Сопоставимая доля выбывших не устраняет риск смещения результатов: исходы лечения ППИ этих пациентов неизвестны, поэтому они не включались в число благоприятного результата, а потеря наблюдения рассматривалась нами как ограничение ретроспективного этапа.

3.4 ППИ после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава

Для клинической интерпретации общая группа из 199 пациентов была разделена по фактически примененной хирургической стратегии (рисунок 3).

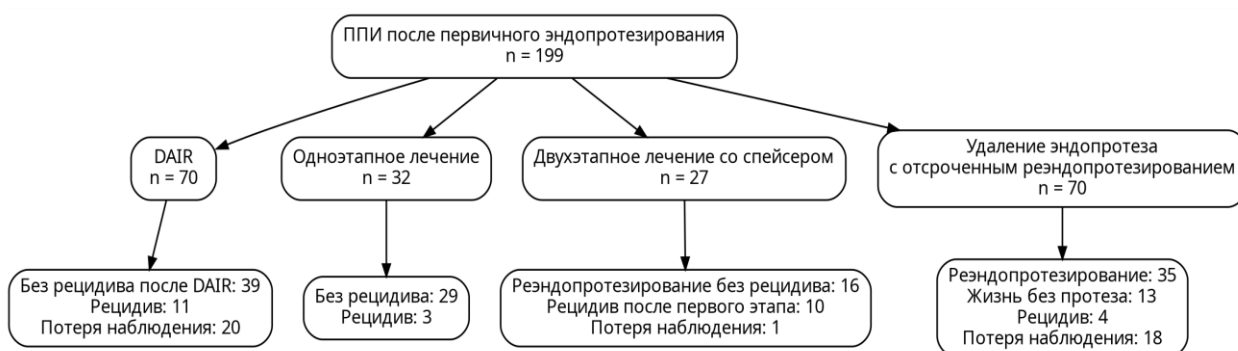


Рисунок 3 – Лечебные подгруппы и основные исходы ППИ после первичного эндопротезирования

Такой анализ позволил проследить не только исход первичной операции, но и последовательность последующих вмешательств, смену микробиологического профиля и конечное состояние имплантата.

3.4.1 Результаты лечения острой ППИ методом DAIR после первичного эндопротезирования

DAIR выполнен 70 пациентам с острой ППИ. С 20 пациентами контакт в последующем был утрачен. Среди 50 прослеженных пациентов первичная стратегия обеспечила купирование инфекции без рецидива у 39 (78,0%); у 11 (22,0%) в пределах 104 недель возник повторный рецидив ППИ. При оценке всей исходной подгруппы эти значения составляли 55,7%, 15,7% и 28,6% соответственно (рисунок 4).

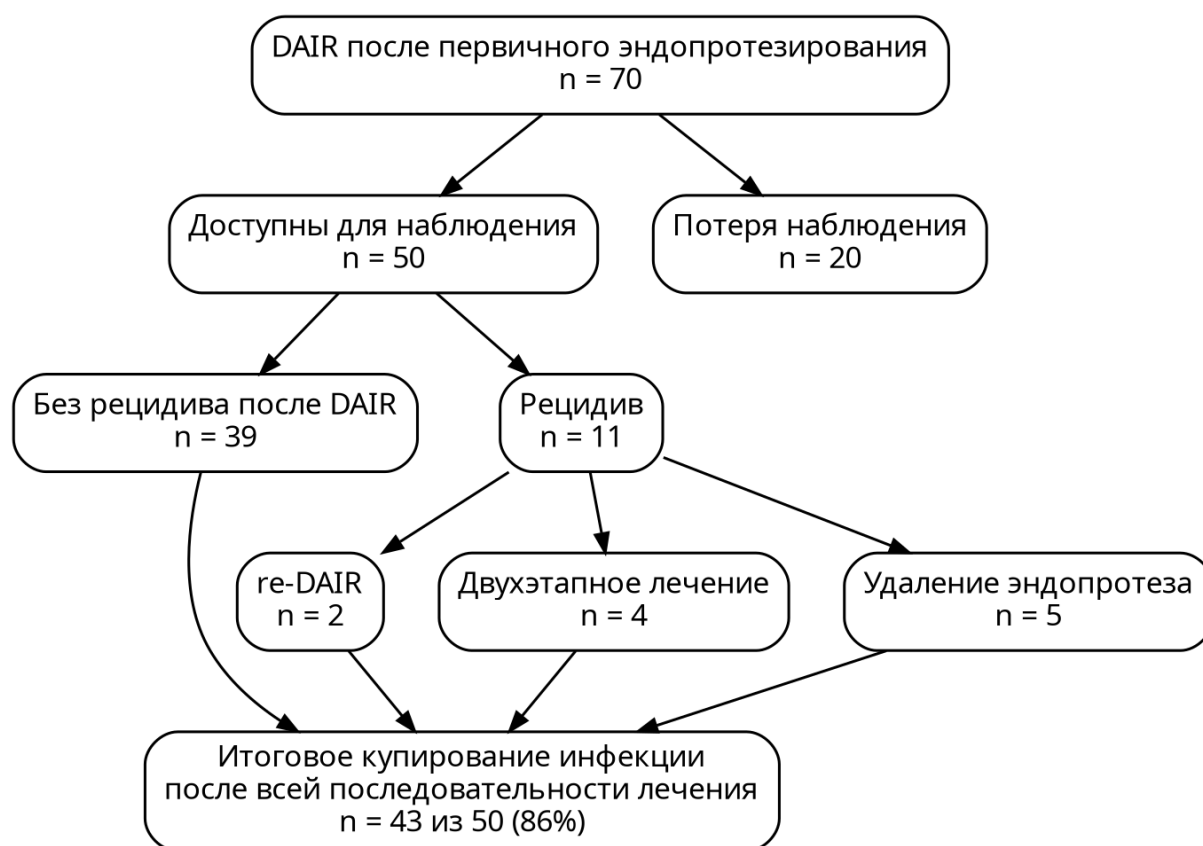


Рисунок 4 – Исходы лечения острой ППИ методом DAIR после первичного эндопротезирования

В двух ранних рецидивах при сохранении исходного чувствительного возбудителя повторный DAIR позволил сохранить эндопротез. Еще у четырех пациентов применено двухэтапное лечение ППИ: одному пациенту было проведено реэндопротезирование без последующего рецидива ППИ, двое пациентов отказались от реэндопротезирования и продолжили жить со спейсером, у одного пациента с сохраняющимися проявлениями ППИ, причиной которого был MRSA, потребовалось удаление имплантата с исходом «жизнь без протеза».

У пяти пациентов рецидив ППИ сопровождался сменой возбудителя, появлением резистентного варианта или полимикробной ассоциации, включая *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* и их смешанные комбинации. Во всех этих случаях эндопротез был удален. Только одному пациенту позднее выполнено реэндопротезирование после хирургической паузы; у двух инфекция была купирована без последующего ревизионного эндопротезирования, еще у двух пациентов сформировался хронический рецидивирующий остеомиелит. При анализе успешных случаев (39 из 50) лечения ППИ методом DAIR, когда удалось сохранить протез без повторных вмешательств, обнаружено, что в 33 случаях из 39, ППИ вызвана чувствительными штамми, без фенотипических признаков резистентности, а в 6 случаях – резистентными (MRSA-2; MRSE-4). Таким образом, успех процедуры DAIR зависел от характеристик возбудителя ППИ, в частности его чувствительности к антибиотикам. Из 11 случаев рецидива, в 2 случаях после дополнительных операций повторного DAIR удалось сохранить эндопротез, и в данном случае, возбудитель был без признаков резистентности, следовательно, купирование ППИ методом DAIR достигнуто у 41 (82%) из 50 прослеженных пациентов (рисунок 4). Этиология ППИ успешно вылеченных случаев в основном была представлена *S. aureus* (28): MSSA-22; MSSE-4; CoN-2. Другие возбудители ППИ так же имели фенотипические признаки чувствительности (*E. coli*; *E. faecalis*; Mix (MSSA, *E. faecalis*). Этиология острой формы ППИ и результаты лечения ППИ после первичного эндопротезирования представлена в Таблице № 10.

Таблица 10 – Этиология острой ППИ и результаты лечения ППИ методом DAIR после первичного эндопротезирования

Возбудитель ППИ	Всего	Купирование ППИ после DAIR	Рецидив	Потеря наблюдения
<i>MSSA</i>	33	22	3	8
<i>MRSA</i>	3	2	1	0
<i>MSSE</i>	10	4	2	4
<i>MRSE</i>	10	4	1	5
Другие CoNS	3	2	1	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	2	0	1
<i>Escherichia coli</i>	2	1	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0	1	0
<i>Corynebacterium urealyticum</i>	1	0	0	1
Mix-флора	3	1	1	1
Всего	70	39	11	20

3.4.2 Результаты одноэтапного метода лечения ППИ после первичного эндопротезирования

Одноэтапное лечение выполнено 32 пациентам: 11 пациентов имели клинически острую ППИ, но поступили позднее оптимального срока для DAIR, 21 пациент – хроническую ППИ. В течение 104 недель отсутствие рецидива после первичной операции отмечено у 29 пациентов (90,6%), рецидив ППИ – у 3 (9,4%) (рисунок 5).

Один рецидив, вызванный резистентным *S. lentus*, возник через 6 недель после выписки из стационара. После удаления эндопротеза и хирургической паузы пациенту через 46 недель выполнено реэндопротезирование без последующего рецидива ППИ. В двух других случаях рецидивы ППИ возникли на 44-й и 48-й неделях и сопровождались появлением резистентного возбудителя. После удаления компонентов и повторного спейсирования одному пациенту было выполнено реэндопротезирование без последующего рецидива в период наблюдения (104 недель), с другим пациентом контакт был утрачен (таблица 11).

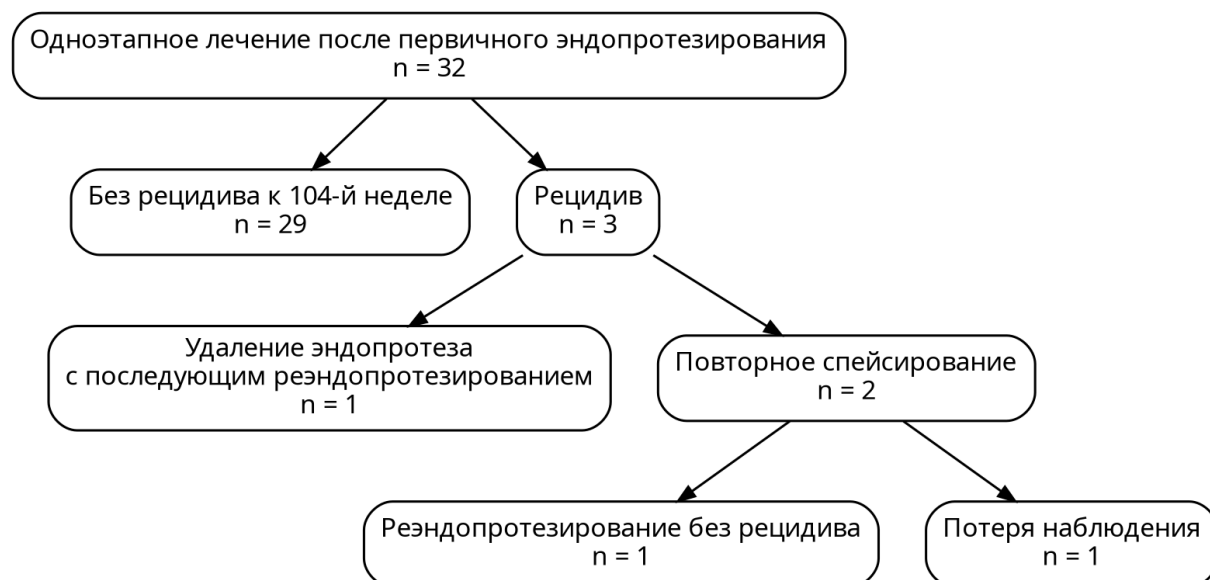


Рисунок 5 – Исходы одноэтапного лечения ППИ после первичного эндопротезирования

Таблица 11 – Этиология хронической ППИ и результаты лечения ППИ одноэтапным способом после первичного эндопротезирования

Возбудитель	Всего	Без рецидива	Рецидив
<i>MSSA</i>	11	10	1
<i>MRSA</i>	4	4	0
<i>MSSE</i>	6	6	0
<i>MRSE</i>	4	3	1
<i>S. lentus</i>	1	0	1
<i>S. warneri</i> / <i>S. lugdunensis</i>	2	2	0
<i>E. faecalis</i>	1	1	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0
<i>Gemella morbillorum</i>	1	1	0
Микс-флора	1	1	0
Всего	32	29	3

3.4.3 Результаты двухэтапного метода лечения ППИ после первичного эндопротезирования

Двухэтапное лечение со спейсером применено у 27 пациентов: у 16 с хронической ППИ и у 11 с формально острой инфекцией, поступивших позднее 6 недель от манифестации. После первого этапа 16 (61,5%) пациентам в интервале 30–56 недель выполнено реэндопротезирование; в течение наблюдения рецидивов

ППИ у них не зарегистрировано. У 10 (38,5%) пациентов инфекция рецидивировала после первого saniрующего этапа, до планового второго этапа. По итогам периода наблюдения (104-недель) прослежены 26 пациентов из 27, один пациент выбыл из исследования по причине невозможности установления дальнейшей связи. В результате купирование инфекции достигнуто у 22 (81,4%) пациентов из 27 (рисунок 6).

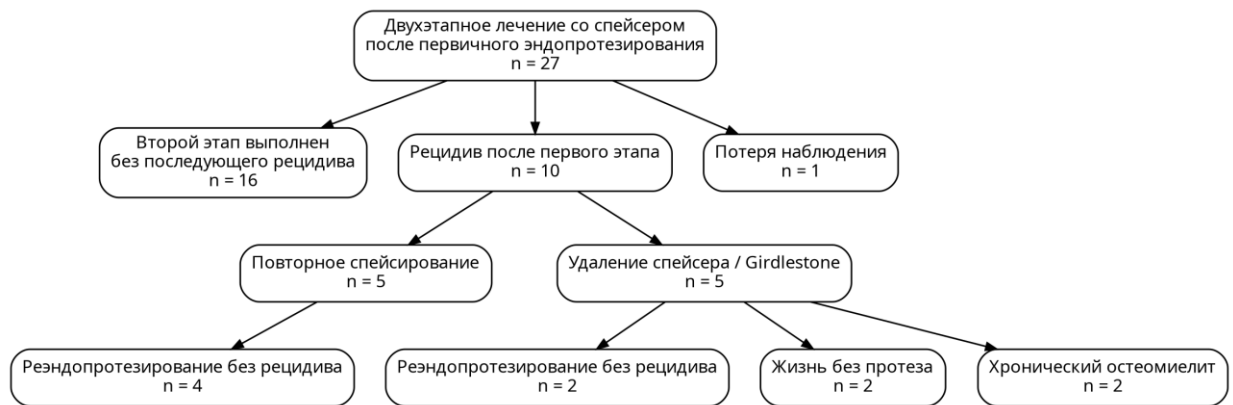


Рисунок 6 – Исходы двухэтапного лечения ППИ после первичного эндопротезирования

Пяти пациентам с рецидивом ППИ после первого saniрующего этапа выполнено повторное спейсирование. Четверым из них впоследствии удалось провести реэндопротезирование без развития рецидива ППИ; в одном случае при смене *Streptococcus dysgalactiae* на *P. aeruginosa* потребовалось удаление спейсера, после чего сформировался хронический остеомиелит. Другим пяти пациентам выполнена резекционная артропластика. Двоим было позднее проведено реэндопротезирование, двое пациентов отказались от реконструкции после купирования инфекции, у одного пациента с MRSA сохранялся хронический рецидивирующий процесс (таблица 12).

Таблица 12 – Этиология хронической ППИ и результаты лечения ППИ двухэтапным способом после первичного эндопротезирования

Возбудитель	Всего	Реэндопротезирование без раннего рецидива	Рецидив до второго этапа	Потеря наблюдения
<i>MSSA</i>	14	7	6	1
<i>MSSE</i>	1	0	1	0
<i>MRSE</i>	6	5	1	0
<i>E. faecalis</i>	2	2	0	0
<i>S. warneri</i>	1	1	0	0
<i>S. hominis</i>	1	0	1	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	0	0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	0	1	0
Всего	27	16	10	1

3.4.3 Результаты двухэтапного отсроченного метода лечения ППИ после первичного эндопротезирования

У 70 пациентов с хронической ППИ после первичного эндопротезирования первым этапом было выполнено удаление эндопротеза по типу операции Girdlestone без установки спейсера (рисунок 7).

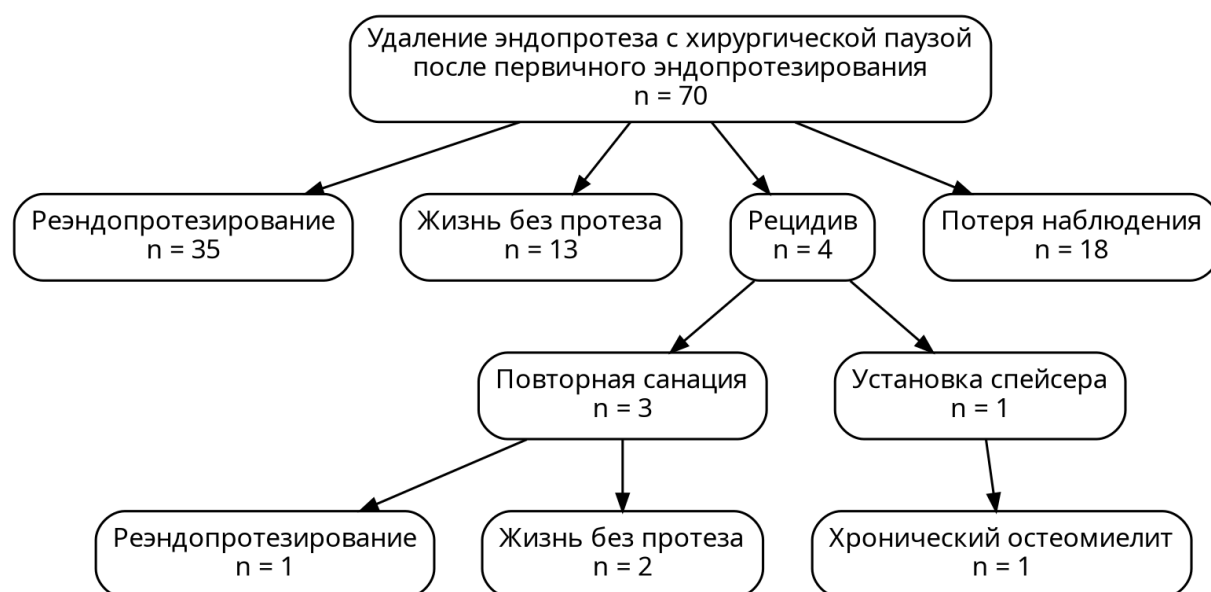


Рисунок 7 – Исходы лечения хронической ППИ путем удаления эндопротеза с последующим ревизионным эндопротезированием после хирургической паузы после первичного эндопротезирования

Основаниями являлись полирезистентная или смешанная микрофлора, коагулазонегативные стафилококки, грамотрицательные возбудители, костные дефекты. Вторым этапом лечения ППИ после хирургической паузы – реэндопротезирование – был выполнен у 35 (67,3%) случаев из 52 прослеженных пациентов. После реэндопротезирования в пределах наблюдения рецидивов ППИ не зарегистрировано. 13 (25%) пациентов после купирования инфекции отказались от реконструкции, предпочтя «жизнь без протеза» из-за страха рецидива ППИ, 18 пациентов были потеряны для наблюдения.

До выполнения второго этапа (реэндопротезирования) рецидив ППИ возник у четырех пациентов. Во всех случаях выделялись резистентные возбудители или микс-флора: MRSA, MRSE, резистентный *E. faecalis* и комбинации с коагулазонегативными стафилококками (таблица 13).

Таблица 13 – Этиология хронической ППИ и результаты лечения хронической ППИ путем удаления эндопротеза с последующим ревизионным эндопротезированием после хирургической паузы после первичного эндопротезирования

Возбудитель/группа	Всего	Плановое реэндо- протезирование	Жизнь без протеза	Рецидив до второго этапа	Потеря наблюдения
<i>MSSA</i>	17	6	4	0	7
<i>MRSA</i>	7	3	1	2	1
<i>MSSE</i>	8	7	1	0	0
<i>MRSE</i>	11	5	2	1	3
<i>Другие CoNS</i>	7	4	2	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	5	2	1	0	2
<i>E. coli</i>	2	2	0	0	0
<i>Enterococcus spp.</i>	3	0	2	1	0
<i>Ac. baumannii/ Proteus mirabilis</i>	2	0	0	0	2
<i>Streptococcus/Actinomyces</i>	3	3	0	0	0
Микс-флора	5	3	0	0	2
Всего	70	35	13	4	18

После повторной санации одному пациенту удалось провести реэндопротезирование без последующего рецидива ППИ, двое пациентов предпочли продолжить «жизнь без протеза», еще у одного сформировался свищ и

констатирован хронический остеомиелит. В итоге ревэндопротезирование было выполнено у 36 пациентов, инфекция купирована с ортопедическим дефицитом и выбрана «жизнь без протеза» у 15 пациентов, хронический остеомиелит у одного, исход оставался неизвестным у 18 пациентов из-за потери связи с ними.

3.5 ППИ после ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава

После ревизионного эндопротезирования ППИ была зарегистрирована у 103 пациентов. Хроническая форма преобладала у 87 пациентов (84,5%), а лечение с сохранением компонентов применялось редко. Основной стратегией являлось удаление эндопротеза с длительной хирургической паузой и последующим реревэндопротезированием. Общая структура лечебных подгрупп представлена на рисунке 8.

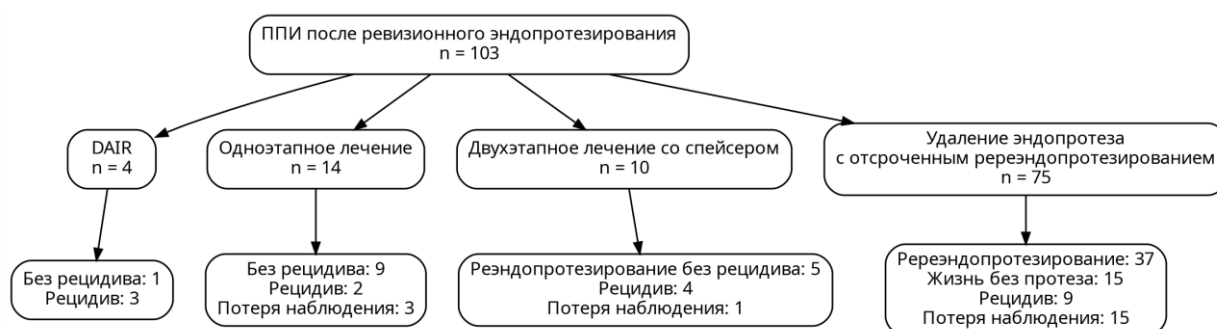


Рисунок 8 – Лечебные подгруппы и исходы ППИ после ревизионного эндопротезирования

3.5.1 Результаты лечения острой ППИ методом DAIR после ревизионного эндопротезирования

DAIR при острой форме ППИ после ревизионного эндопротезирования выполнен только четырем пациентам. Отсутствие рецидива после DAIR зарегистрировано в одном случае; у трех пациентов инфекция рецидивировала. Таким образом, доля первичного успеха составила в 1 (25%) случаи из 4, однако

малый размер подгруппы не позволяет рассматривать эту величину как устойчивую оценку эффективности. Во всех случаях рецидивов выделялись резистентные возбудители и дальнейшее лечение ППИ потребовало двухэтапной стратегии либо удаления эндопротеза (рисунок 9). Структура этиологии представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Этиология острой ППИ и результаты лечения ППИ методом DAIR после ревизионного эндопротезирования

Возбудитель ППИ	Всего	Купирование ППИ после DAIR	Рецидив	Потеря наблюдения
MRSA	1	0	1	1
MSSE	1	0	0	0
<i>Ps.aeruginosa</i>	1	0	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	1	0
Всего	4	1	3	1

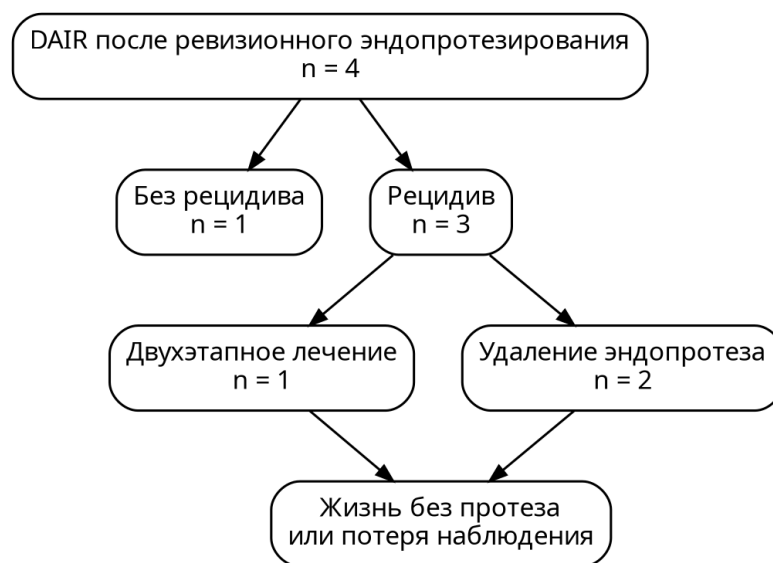


Рисунок 9 – Исходы лечения острой ППИ методом DAIR после ревизионного эндопротезирования

Клиническое значение этой небольшой серии состоит не в статистическом сравнении с DAIR после первичного эндопротезирования, а в демонстрации ограничений сохранения компонентов в уже ревизионном суставе.

Предшествующие вмешательства, хроническое течение, дефекты тканей и антибиотикорезистентность создавали условия, при которых повторная санация без удаления основных компонентов редко обеспечивала стойкое купирование инфекции.

3.5.2 Результаты одноэтапного метода лечения ППИ после ревизионного эндопротезирования

Одноэтапное лечение выполнено 14 пациентам, включая пять случаев с клинически острой формой и девять с хронической ППИ. В течение доступного периода наблюдения отсутствие рецидива после одноэтапного лечения зарегистрировано у 9 пациентов, рецидив – у 2, контакт был утрачен с 3 пациентами. Среди прослеженных пациентов частота отсутствия рецидива составила 81,8% (9/11) (рисунок 10).

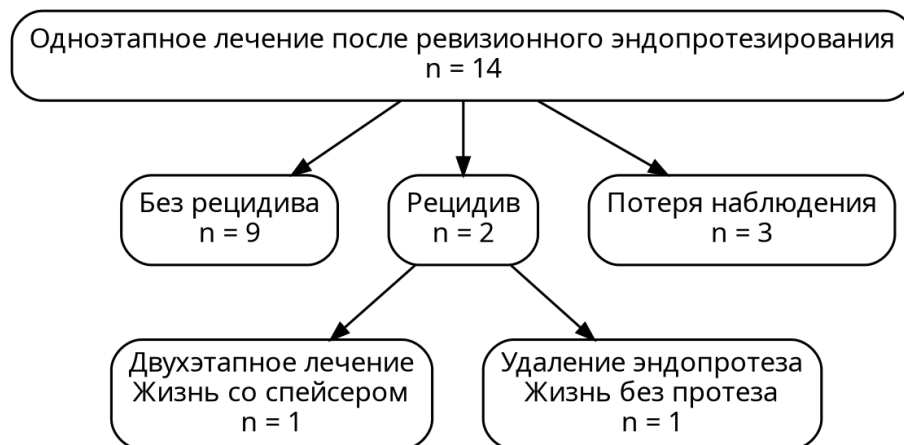


Рисунок 10 – Исходы одноэтапного лечения ППИ после ревизионного эндопротезирования

В одном случае рецидив ППИ был обусловлен резистентной *P. aeruginosa*. Проведенное повторная санация респейсированием позволило купировать инфекцию, но пациент отказался от ререзэндопротезирования и продолжил жить со спейсером.

Во втором случае изменение микробиологического профиля потребовало удаления эндопротеза и после купирования инфекции пациент выбрал вариант «жизнь без протеза». Эти наблюдения показывают, что купирование инфекции не всегда сопровождалось ререзэндопротезированием, и уже этот результат был достаточен для пациентов и удовлетворял их. Структура этиологии представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Этиология хронической ППИ и результаты лечения ППИ одноэтапным способом после ревизионного эндопротезирования

Возбудитель	Всего	Без рецидива	Рецидив	Потеря наблюдения
<i>MSSA</i>	1	1	0	0
<i>MSSE</i>	4	3	0	1
<i>MRSE</i>	1	1	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1	0
<i>S. warneri</i>	2	1	1	0
<i>S. lentus</i>	1	1	0	0
<i>E. coli</i>	1	1	0	0
<i>S. capitis</i>	1	0	0	1
<i>E. faecalis</i>	1	0	0	1
Всего	14	9	2	3

3.5.3 Результаты двухэтапного метода лечения ППИ после ревизионного эндопротезирования

Двухэтапное лечение с установкой артикулирующего спейсера применено у 10 пациентов. У пяти ререзэндопротезирование было выполнено без последующего рецидива ППИ, у четырех пациентов рецидив инфекции зафиксирован после первого санационного этапа, и один пациент был потерян для наблюдения. В двух случаях рецидив не сопровождался сменой возбудителя и поэтому было выполнено повторное спейсирование. Один пациент после купирования инфекции продолжил жить со спейсером, с другим контакт был утрачен (рисунок 11).

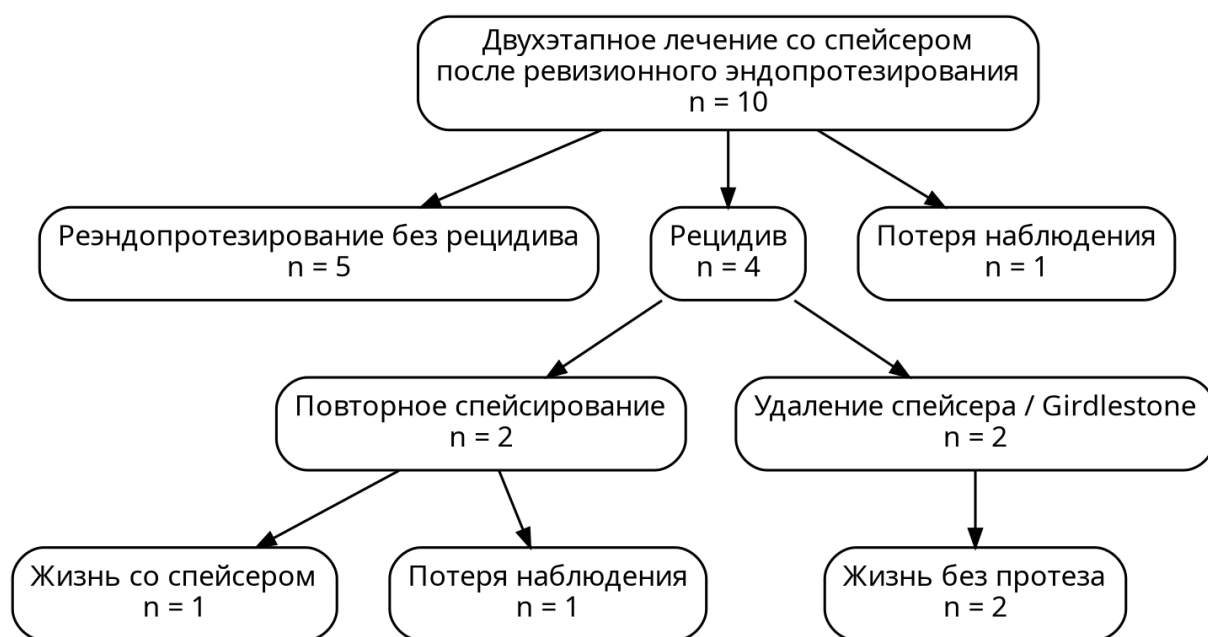


Рисунок 11 – Исходы двухэтапного лечения ППИ после первичного эндопротезирования

У двух пациентов рецидив сопровождался сменой возбудителя на грамотрицательные резистентные варианты: *S. aureus* был заменен *E. coli*, а *S. epidermidis* – *K. pneumoniae*. Спейсеры были удалены и после купирования инфекции оба пациента предпочли вариант «жизнь без протеза». В окончательной структуре исходов ререэндопротезирование с купированием инфекции достигнуто у пяти пациентов, «жизнь со спейсером» – у одного, «жизнь без протеза» – у двух, исход лечения ППИ остался неизвестным у двух пациентов. Структура этиологии представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Этиология хронической ППИ и результаты лечения ППИ двухэтапным способом после ревизионного эндопротезирования

Возбудитель индексной ППИ	Всего	Реэндопротезирование без рецидива	Рецидив	Потеря наблюдения
<i>MSSA</i>	4	1	3	0
<i>MRSE</i>	1	0	1	0
<i>S. hominis</i>	2	2	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	0	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0	0
Микс-флора	1	1	0	0
Всего	10	5	4	1

3.5.4 Результаты двухэтапного отсроченного метода лечения ППИ после ревизионного эндопротезирования

Наибольшую подгруппу составили 75 пациентов, которым на первом этапе удаляли все компоненты ревизионного эндопротеза и выполняли расширенную санацию без установки спейсера. Плановое ререзэндопротезирование выполнено у 37 из 60 прослеженных пациентов, а в 15 случаях исключены из исследования из-за потери связи с ними. У 36 (60%) из них после второго этапа рецидивов не зарегистрировано; у одного пациента через 22 недели возник рецидив ППИ со сменой стартового возбудителя. После повторного удаления компонентов, санации и третьего реконструктивного (повторного ререзэндопротезирования) этапа достигнута стойкая ремиссия (рисунок 12).

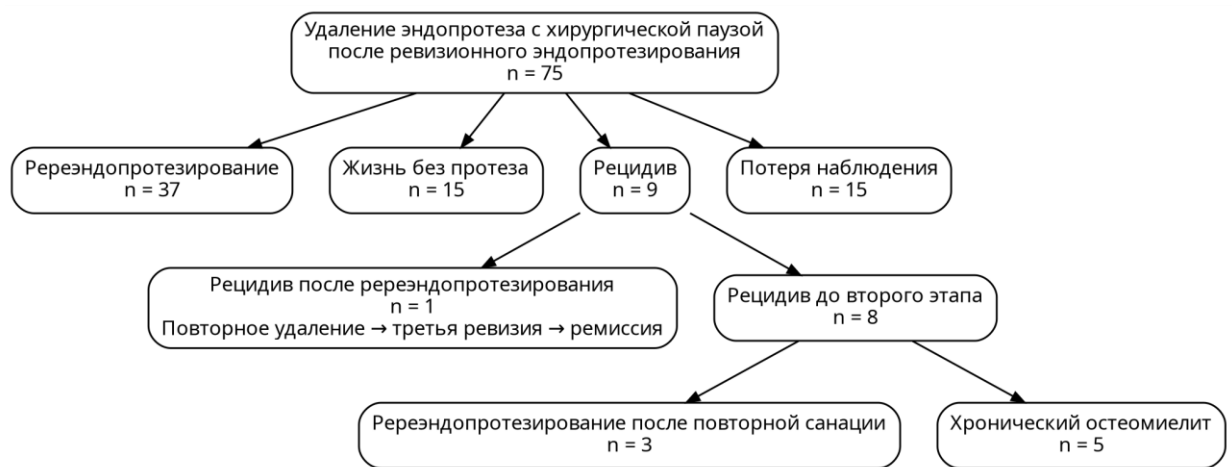


Рисунок 12 – Исходы лечения хронической ППИ путем удаления эндопротеза с последующим реревизионным эндопротезированием после хирургической паузы после ревизионного эндопротезирования

У 38 пациентов плановый второй этап первоначально не был реализован: 15 были потеряны для наблюдения, 15 отказались от ререзэндопротезирования после купирования инфекции, у 8 развился рецидив до реконструкции. После повторной санации троим из этих восьми пациентов удалось выполнить

ререзэндопротезирование с последующей ремиссией. У пяти сформировался хронический остеомиелит; в четырех из этих случаев повторный рецидив ППИ сопровождался сменой микробиологического профиля.

С учетом всех последующих вмешательств финальный исход лечения ППИ был следующим: у 40 (66,7%) пациентов проведено ререзэндопротезирование и достигнуто купирование инфекции без рецидивов последней в течение периода наблюдения. Купирование инфекции без последующего ререзэндопротезирования достигнуто у 15 пациентов, хронический остеомиелит развился у 5 пациентов и неизвестный исход лечения ППИ у 15 пациентов из-за потери связи с ними. Этиология возбудителей в данной группе представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Этиология хронической ППИ и результаты лечения хронической ППИ путем удаления эндопротеза с последующим реревизионным эндопротезированием после хирургической паузы после ревизионного эндопротезирования

Микробиологическая группа	Всего	Плановое ре/резэндопротезирование	Жизнь без протеза	Рецидив	Потеря наблюдения
<i>MSSA</i>	12	3	6	1	2
<i>MRSA</i>	6	0	2	2	2
<i>MSSE</i>	6	5	1	0	0
<i>MRSE</i>	9	8	0	1	0
Другие CoNS	5	2	0	1	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	6	2	1	3
<i>Enterobacteriales</i>	2	1	0	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	2	1	1	2
Другие микроорганизмы	7	3	1	1	2
Микс-флора	10	7	1	1	1
Всего	75	37	15	9	15

3.6 Сравнительная этиологическая структура ППИ

В обеих группах преобладала грамположительная микрофлора, однако ее доля была ниже после ревизионного эндопротезирования: 69,9% против 87,9%

после первичного ($p<0,001$). Грамотрицательные возбудители выявлялись соответственно в 19,4% и 7,5% случаев ($p=0,004$). Смешанная инфекция встречалась в 10,7% и 4,5%; при точном критерии Фишера различие имело пограничную статистическую значимость ($p=0,051$). Стафилококки (MSSA $p<0,001$) также имели значимые различия в структуре ППИ после первичного и ревизионного эндопротезирования (таблица 18).

Таблица 18 – Этиологическая структура по грампринадлежности и характеристикам стафилококков

Характеристика	После первичного ЭП n=199	После ревизионного ЭП n=103	ОШ (95% ДИ)	p
Гр (+)	175 (87,9%)	72 (69,9%)	3,14 (1,72–5,72)	<0,001
Гр (-)	15 (7,5%)	20 (19,4%)	0,34 (0,17–0,69)	0,004
Міх-флора	9 (4,5%)	11 (10,7%)	0,40 (0,16–0,99)	0,051

Продолжение таблицы 18

<i>CoPS</i>	96 (48,2%)	29 (28,2%)	2,38 (1,43–3,97)	<0,001
<i>CoNS</i>	71 (35,7%)	37 (35,9%)	0,99 (0,60–1,63)	0,967
<i>MSSA</i>	81 (40,7%)	20 (19,4%)	2,85 (1,62–5,01)	<0,001
<i>MSSE</i>	42 (21,1%)	23 (22,3%)	0,93 (0,52–1,65)	0,806
<i>MRSA</i>	16 (8,0%)	9 (8,7%)	0,91 (0,39–2,14)	0,835
<i>MRSE</i>	30 (15,1%)	14 (13,6%)	1,13 (0,57–2,24)	0,729

При детализации этиологии ППИ выявлено, что *S. aureus* значительно чаще являлся причиной ППИ после первичного эндопротезирования – 45,7% против 24,3% (ОШ 2,63; 95% ДИ 1,55–4,47; $p<0,001$). Для *S. epidermidis* статистически значимого различия не выявлено. Напротив, *E. faecalis* и *P. aeruginosa* чаще выделялись при ППИ после ревизионных операций – 12,6% против 4,0% и 10,7% против 2,5% соответственно. Это отражает наличие в группе пациентов после ревизионного эндопротезирования более сложной и потенциально трудно поддающейся лечению микрофлоры (таблица 19).

Таблица 19 – Сравнение основных возбудителей ППИ в группах после первичного и ревизионного эндопротезирования

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

3.7 Изменение микробиологического профиля при рецидиве ППИ

В случаях, 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 ($p=0,533$) (таблица 20).

Таблица 20 – 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%)	

Вышеприведенные данные демонстрируют, что смена возбудителя ППИ сопровождалась после неудачи после DAIR и санирующего этапа. Наблюдались переходы от чувствительных стафилококков к метициллин-резистентным вариантам, присоединение энтерококков и грамотрицательных бактерий, формирование смешанных ассоциаций. Однако рутинное бактериологическое исследование не позволяло установить, являлся ли повторно выделенный

микроорганизм прежним штаммом, его эволюционировавшим штаммом за счет мутаций или новым возбудителем.

Поэтому полученные данные позволили нам сформировать гипотезу: первый – как отличить рецидив, вызванный прежним стафилококковым штаммом от инфицирования другим штаммом того же вида. Второй – каким образом дополнить стандартную антибактериальную терапию у пациентов с полирезистентной, рецидивирующей или смешанной инфекцией. Первый вопрос исследован нами методом полногеномного секвенирования в главе 4; второй – в сравнительном исследовании адъювантной фаготерапии в главе 5.

3.8 Обсуждение результатов ретроспективного этапа

Ретроспективный этап показал, что развитие ППИ после первичного и ревизионного эндопротезирования существенно различается уже на момент обращения в специализированный центр. В исследуемой когорте после ревизионного эндопротезирования хроническая форма инфекции встречалась значительно чаще, пациенты позже начинали специализированное лечение, а DAIR применялся реже. Эти различия следует интерпретировать как характеристику более сложного исходного состояния пациентов при развитии ППИ после ревизионного эндопротезирования, а не как прямое доказательство превосходства или неэффективности отдельного хирургического метода [1, 24, 125].

Полученные данные подтверждают практическое значение длительности клинической манифестации ППИ. Для выбора хирургической тактики важен не только календарный срок после проведенного эндопротезирования, но и продолжительность существования симптомов до полноценной санации, т.е. оказания специализированной медицинской помощи. У пациентов, поступивших в ранние сроки при стабильных компонентах эндопротеза сохранялась возможность выполнения DAIR. При более длительном течении возрастала доля одно- и двухэтапных ревизий, а при выраженных дефектах и неблагоприятной

микробиологической ситуации – удаления эндопротеза с хирургической паузой. Современные клинические рекомендации также связывают вероятность успеха DAIR прежде всего с короткой длительностью симптомов, стабильностью имплантата, достаточной чувствительностью микроорганизма к антибиотикам и возможностью проведения с достаточными сроками антибактериальной терапии [1, 105].

Результаты лечения ППИ отдельных лечебных подгрупп нельзя использовать как прямой рейтинг операций. DAIR, одноэтапное и двухэтапное лечение применялись у клинически неодинаковых пациентов. Высокая доля купирования инфекции после DAIR в части случаев после первичного эндопротезирования отражает правильный отбор пациентов с ранней формой ППИ, тогда как необходимость удаления эндопротеза после неудачи протезосохраняющей стратегии отражает более тяжелую развивающуюся клиническую ситуацию. Поэтому в настоящей главе отдельно оценивались исходы после первых примененных методов лечения ППИ и окончательный инфекционный и ортопедический результат после всех последующих вмешательств.

Особое значение имело увеличение числа поздних и многократных повторных рецидивов ППИ после ревизионного эндопротезирования. В первые 52 недели частота рецидива в двух группах была близкой, однако при продолжении наблюдения различие становилось существенно более выраженным (3 рецидива против 17). Это подтверждает ограниченность наблюдения по одной годичной (52 недели) точке для оценки результата ППИ. Вместе с тем любой случай ППИ, возникший через несколько лет, нельзя автоматически трактовать как реактивацию исходного возбудителя: он может представлять новую гематогенную (лимфогенную, транслокационную) инфекцию, проявление ранее не выявленного компонента смешанной инфекции или истинную персистенцию прежнего штамма [24, 40].

Анализ конечных исходов также показал необходимость разделять инфекционный и ортопедический результат. Купирование ППИ после удаления

эндопротеза может быть достигнуто ценой выраженного функционального дефицита, длительной «жизни со спейсером» или отказа от повторной реконструкции. Поэтому категории «жизнь со спейсером» и «жизнь без протеза» в данной работе рассматриваются как самостоятельные ортопедические исходы и не объединяются с сохранением или восстановлением эндопротеза в одну категорию «успешного лечения».

Микробиологическая структура ретроспективной когорты продемонстрировала сохранение ведущей роли грамположительной флоры, прежде всего стафилококков, при одновременном увеличении доли грамотрицательных и смешанных инфекций после ревизионного эндопротезирования. Внутри отдельных лечебных тактик неблагоприятные исходы лечения ППИ часто сопровождались появлением резистентных форм стафилококков, сменой доминирующего микроорганизма или формированием полимикробной инфекции. Проведенный ретроспективный анализ позволяет предположить, что именно резистентность являлась независимой причиной неудачи лечения ППИ, при этом на исход одновременно влияют длительность инфекции, предшествующие операции, состояние тканей и выбранная хирургическая стратегия [31, 61, 75, 112, 119]. Анализ этих предикторов заслуживает отдельного исследования в будущем.

Для клинической практики особенно важен вопрос о том, что означает повторное выделение *S. aureus* у одного пациента. Совпадение вида и даже близкого фенотипического профиля чувствительности не доказывает, что рецидив вызван тем же штаммом. Напротив, изменение антибиотикограммы не всегда означает новое инфицирование: геном одного и того же клона способен изменяться во времени под действием естественной эволюции и селективного давления на фоне длительной антибактериальной терапии. Возможности стандартного бактериологического исследования для решения этой задачи ограничены.

Таким образом, ретроспективный этап сформировал конкретный следующий исследовательский вопрос. На фоне значимой роли стафилококков,

рецидивов ППИ и изменения профиля антибиотикочувствительности потребовалось установить, являются ли повторно выделенные изоляты *S. aureus* филогенетически родственными и какие генетические изменения сопровождают их длительное существование в организме пациента. Для решения этой задачи был выполнен следующий, молекулярно-генетический этап исследования с применением полногеномного секвенирования (глава 4).

3.9 Выводы по главе 3

В ретроспективную когорту включены 302 пациента: 199 с ППИ после первичного и 103 после ревизионного эндопротезирования ТБС. Зарегистрированная частота перипротезной инфекции составила 1,6% и 9,5% от соответствующего объема операций. После ревизионного эндопротезирования преобладали хроническая ППИ, позднее начало специализированного лечения и радикальные операции с удалением компонентов; DAIR применялся в 3,9% против 35,2% после первичного эндопротезирования. В первые 52 недели доля рецидивов была сопоставимой – 14,1% и 15,5%. При продолжении наблюдения общая частота пациентов с рецидивом достигла 15,6% после первичного и 32,0% после ревизионного эндопротезирования, а два и более рецидива ППИ наблюдались у 12,9% и 45,5% пациентов с рецидивирующим течением.

Инфекционный (купирование инфекции) и ортопедический исходы не совпадали: удаление эндопротеза позволяло купировать инфекцию, но часть пациентов продолжала жить со спейсером или без протеза, а у некоторых формировался хронический остеомиелит.

Помимо этого, ППИ после ревизионного эндопротезирования отличалась большей долей грамотрицательных возбудителей, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* и смешанной инфекции. *S. aureus* чаще выделялся после первичных операций, но стафилококки в целом сохраняли ведущую роль в обеих группах. В 32,1–44,4% сопоставленных рецидивах ППИ отмечалось изменение микробиологического

профиля. Для определения родства повторных изолятов *S. aureus* требовался молекулярно-генетический анализ, что и выполнено в 4 главе.

Полученные в ретроспективной когорте данные показали, что клинически наиболее значимая проблема связана не только с самим фактом рецидива, но и с повторным выделением стафилококков, появлением резистентных фенотипов и невозможностью по результатам бактериологического исследования достоверно отличить реактивацию прежнего штамма от нового инфицирования. Именно поэтому следующий этап был направлен на проведение полногеномного сравнения изолятов *S. aureus*, полученных при первичных и повторных рецидивах ППИ.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ПРИ ПОВТОРНОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

4.1 Клиническая характеристика материала

Диагностика повторной ППИ, ассоциированной с *S. aureus*, сопряжена с трудностями ее интерпретации: стандартные микробиологические исследования не позволяют разграничить реактивацию персистирующего очага и реинфекцию новым штаммом. Для нас это принципиальный вопрос, так как от понимания природы инфекции зависит дальнейшая тактика лечения ППИ.

При повторном клиническом проявлении ППИ реактивация того же штамма свидетельствует о сохранении инфекционного очага в области эндопротеза, преимущественно в биопленке на поверхности имплантата или персистенции в костных структурах (остеообластах) и заставляет критически оценить полноту предыдущей хирургической санации, насколько она была радикальной. Новое проявление клинической картины ППИ требует повторного анализа факторов риска, возможных путей инфицирования, а иногда и внутрибольничной эпидемиологической ситуации. Поэтому в настоящей главе результаты полногеномного секвенирования рассматриваются не как самостоятельный лабораторный феномен, а как дополнительный инструмент клинической интерпретации повторной ППИ.

Клиническая значимость данного исследования заключается в дифференциальной углубленной диагностике повторных изолятов *S. aureus*. Анализ позволяет решить три ключевые задачи: установить генетическую идентичность штаммов, оценить динамику профиля антибиотикорезистентности и исключить вероятность нозокомиального инфицирования.

В период с 2012 по 2019 на базе ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России были собраны 20 изолятов *S. aureus* от 13 пациентов, проходивших лечение по поводу ППИ после эндопротезирования тазобедренного

сустава. У пяти пациентов в связи с рецидивами ППИ было получено от двух до трех изолятов *S. aureus*. Именно последовательные изоляты от одного пациента позволили сопоставить течение инфекции, выполненные операции и изменения генома возбудителя во времени под мутационным давлением.

4.2 Результаты второго этапа исследования

4.2.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика

Медиана возраста пациентов в группе составила 45 лет [39–58], мужчины преобладали и составили 62% выборки. Медианное время от первичного эндопротезирования до госпитализации по поводу ППИ составило 5 месяцев, при этом индивидуальные сроки варьировали от 1 недели до 10 лет. Такая вариабельность отражает клиническую неоднородность исследуемой группы и включает как ранние, так и поздние рецидивы ППИ (таблица 21).

Таблица 21 – Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, Ме [Q1–Q3], лет	45 [39–58]
Мужской пол, n (%)	8 (62%)
Медианное время до госпитализации по поводу ППИ	5 месяцев (от 1 недели до 10 лет)
Госпитализация менее чем через 30 дней, n	4
Госпитализация через 91–365 дней, n	6
Госпитализация позднее 365 дней, n	2
DAIR	2
Двухэтапное лечение (спейсер)	7: реэндопротезирование выполнено в 4 случаях, не выполнено в 3
Удаление эндопротеза без установки спейсера (операция Гирдлстоуна)	6
Примечание: в исходных данных распределение сроков представлено для 12 пациентов. Число хирургических вмешательств превышает число пациентов в связи с повторными случаями лечения	

В 15 случаях госпитализации наиболее часто для лечения ППИ применяли цефазолин – в 11 случаях и ванкомицин – в 6; препараты нередко использовали в

составе комбинированных схем с добавлением в цемент. Клинический контекст получения каждого изолята представлен в таблице 22. Технический показатель глубины секвенирования из таблицы исключен, поскольку он характеризует качество лабораторного исследования, но не влияет на выбор хирургической тактики.

Таблица 22 – Клинический контекст получения изолятов *Staphylococcus aureus*

Пациент	Изолят	Интервал от первичного лечения ППИ до повторной госпитализации при развитии рецидива ППИ	Антибактериальные препараты, применявшиеся в стационаре
1	153	2 года	ВКЦН; ЦФЦН
2	406	4 недели	ВКЦН; ЦФТР
2	1063	4 года	МПМ; ЦФТР; ЦФЦН
5	379	10 месяцев	нет данных
5	212	1 год	ВКЦН; ЦФЗН
5	264	17 месяцев	ВКЦН; ЦФЗН; КТРЛ; РФМЦ
6	359	4 месяца	нет данных
6	318	5 месяцев	нет данных
6	412	7 месяцев	нет данных
7	310	1 год	АКЦН; ВКЦН; ЦФЗН
8	419	4 месяца	АКЦН; ЦФЗН
9	3716	1 неделя	КТРЛ; ЦФЗН; ЭРПМ
10	326	4 недели	ЦФЗН
10	348	1 месяц	ЦФЗН
11	226	3 недели	ВКЦН
13	399	6 недель	ВКЦН; ЦФЗН; ЦФЦН
13	3692	5 лет	КТРЛ; ЦФЗН; ЦФЦН
14	217	11 месяцев	АКЦН; ЦФЗН
17	3825	5 месяцев	ЦФЗН
18	3808	10 лет	нет данных

Примечание: АКЦН – амикacin; ВКЦН – ванкомицин; КТРЛ – ко-тримоксазол; МПМ – меропенем; РФМЦ – рифампицин; ЦФЗН – цефазолин; ЦФТР – цефтриаксон; ЦФЦН – ципрофлоксацин; ЭРПМ – эртапенем

4.2.2 Антибиотикорезистентность: что показывает геном и что показывает антибиотикограмма

Известные генетические детерминанты устойчивости к β -лактамам – *blaZ* или *tesA* – выявлены у 17 из 20 изолятов. Все *tesA*-положительные изоляты содержали кассету *SCCtes IVc*, которая является мобильным генетическим элементом, встроенным в хромосому стафилококка и несет ген *tesA*. Именно он

дает бактериям устойчивость ко многим бета-лактамым антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином и т.д.). Вместе с тем прямого совпадения между обнаружением отдельного гена, обеспечивающим резистентность к цефалоспорином, и фактической резистентностью, о которой мы судим по антибиотикограмме, во всех случаях не выявлено, 3 варианта расхождения генотипических и фенотипических признаков.

Первое клинически значимое расхождение генотипических и фенотипических свойств наблюдалось у изолята № 419: при наличии гена резистентности бета-лактамазы (*blaZ*) микроорганизм сохранял фенотипическую чувствительность к β -лактамам. Напротив, у повторного изолята № 1063 ген бета-лактамазы (*blaZ*) не определялся, однако фенотипически по антибиотикограмме была зарегистрирована устойчивость к пенициллинам и аминопенициллинам. Эти наблюдения показывают, что наличие или отсутствие одного известного гена не может быть единственным основанием для назначения препарата.

Второй случай несоответствия генотипических и фенотипических характеристик был зафиксирован в отношении аминогликозидов. У изолятов № 217, 226 и 412 был обнаружен ген *aac(6')-aph(2'')*, ответственный за синтез фермента, обеспечивающего резистентность к данной группе антибиотиков. Однако, согласно результатам антибиотикограммы, бактерии сохраняли чувствительность к амикацину, несмотря на подтвержденную устойчивость к гентамицину и тобрамицину. Таким образом, наличие гена резистентности не является безусловным индикатором устойчивости ко всем препаратам группы аминогликозидов.

Третье расхождение выявлено у изолята № 217: обнаруженные изменения гена *rbr4*, который кодирует пенициллинсвязывающий белок 4, и обуславливает устойчивость бактерий к β -лактамым антибиотикам, однако изолят оставался чувствительным к цефокситину.

Единственное соответствие генотипа и фенотипа наблюдали у изолятов *S. aureus* только для ципрофлоксацина – соответствие было полным. У всех устойчивых изолятов определялись характерные изменения генов *gyrA* и *griA*,

отвечающих за синтез ферментов, разрушающих ДНК. Для облегчения восприятия полученные данные сведены в таблицу 23 с комментарием по каждой позиции.

Таблица 23 – Клинически значимые варианты соответствия генома и антибиотикограммы

Антибиотик / группа	Генетическая находка	Фактическая чувствительность	Клиническая интерпретация
β -лактамы, изолят 419	Выявлен blaZ	Сохранена чувствительность	Наличие гена не всегда означает клинически реализованную устойчивость
β -лактамы, изолят 1063	blaZ не выявлен	Зарегистрирована устойчивость	Отсутствие известного гена не исключает устойчивость
Амикацин, изоляты 217, 226, 412	Выявлен aac(6')-aph(2'')	Сохранена чувствительность к амикацину при устойчивости к гентамицину и тобрамицину	Результат для группы препаратов нельзя переносить на конкретный антибиотик
Цефокситин, изолят 217	Изменения rbp4	Сохранена чувствительность	Генетический маркер требует фенотипического подтверждения
Ципрофлоксацин	Изменения gyrA и grlA	Устойчивость во всех соответствующих изолятах	В исследуемой выборке выявлено полное соответствие

Установленные несоответствия подчеркивают приоритетность использования стандартного бактериологического исследования и стандартной антибиотикограммы, верифицированной клиническим микробиологом, при назначении антибактериальной терапии в травматологии и ортопедии. А полногеномное секвенирование, позволяя выявить у возбудителя ППИ генетические детерминанты резистентности, обозначает процессы инициации формирования полирезистентности, что при дальнейшем применении неизбежной антибактериальной терапии только ускорит эти процессы, поэтому мы будем вынуждены искать новые антибактериальные препараты или прибегнуть к иным антибактериальным факторам (бактериофаги). Именно эта гипотеза легла в основу предложенного нами способа лечения ППИ, в варианте адъювантной фаготерапии и получена приоритетная справка на «Способ лечения первичной и

рецидивирующей перипротезной инфекции». Регистрационный № 2026106482 от 12.03.2026.

4.2.3 Реактивация исходного штамма, реинфекция и возможное внутригоспитальное инфицирование

Сравнение последовательно выделенных у пациентов изолятов *S. aureus* выполнено у пяти пациентов с повторной ППИ. В четырех случаях из пяти геномы повторных изолятов были близкородственными; число различий между ними составляло от 1 до 39 единичных замен (мутаций). С учетом выделения у одного пациента и общей клинической картины такой результат соответствует внутриклеточной персистенции микроорганизма и последующей реактивации исходного штамма. Следовательно, в 80% исследованных случаев повторной ППИ получены данные в пользу истинного рецидива ППИ, а не нового независимого инфицирования ППИ.

Для травматолога-ортопеда это означает, что повторное выделение того же штамма после ранее проведенной операции следует рассматривать прежде всего, как признак не устраненного инфекционного очага. В подобной ситуации недостаточно только заменить антибактериальный препарат для АБТ, а необходимо повторно проводить санационный этап, в более радикальном варианте основанного на анализе предшествующего хирургического вмешательства.

У пациента №13 повторный изолят № 3692, выделенный через 5 лет, оказался близкородственным (филогенетическое родство) изоляту № 419 от другого пациента, лечившегося в тот же временной период. Такая находка вызывает обоснованное подозрение на внутригоспитальную передачу возбудителя (инфицирование пациента). Однако для окончательного эпидемиологического заключения необходимы сведения о пересечении пациентов, медицинском персонале, окружающей среде и возможных внешних источниках. Поэтому геномное родство в данном случае следует рассматривать

как сигнал для эпидемиологического расследования, а не как самостоятельное доказательство пути передачи.

Все 20 изолятов распределились по шести генетическим линиям. Наиболее часто выявлялся тип ST97, относящийся к клональному комплексу CC97, – 9 из 20 изолятов. Этот комплекс довольно часто выявляют у **сельскохозяйственных животных** (например, у крупного рогатого скота). Более того, есть данные, что отдельные штаммы CC97 способны переходить от животных к человеку [4]. Данный пример характеризует локальную структуру возбудителей, но небольшая выборка и отсутствие параллельного исследования животных и окружающей среды не позволяют делать вывод о зоонозном происхождении инфекции у конкретных пациентов. Рабочая схема клинической интерпретации результатов полногеномного секвенирования представлена в таблице 24.

Таблица 24 – Клиническая интерпретация результатов полногеномного секвенирования

Результат сравнения	Наиболее вероятная интерпретация	Что должен оценить травматолог-ортопед	Ограничение
Близкородственные изоляты у одного пациента	Персистенция и реактивация исходного штамма	Полноту предыдущей санации, стабильность имплантата, биопленку, некротические ткани и инородный материал	Решение о тактике принимают с учетом сроков симптомов и клинической картины
Генетически различающиеся изоляты у одного пациента	Вероятная реинфекция	Новые пути инфицирования, факторы риска пациента и качество профилактики	Различие геномов не устанавливает путь заражения
Близкородственные изоляты у разных пациентов	Возможная внутригоспитальная передача	Необходимость эпидемиологического расследования и усиления инфекционного контроля	Нужны данные о времени, месте и контактах
У исходного штамма появились новые детерминанты устойчивости	Изменение возбудителя в процессе персистенции	Повторную антибиотикограмму и вероятность неудачи очередной имплантат-сохраняющей операции	Наличие генов само по себе не определяет хирургическое вмешательство
Геном (генотип) и антибиотикограмма (фенотип) не совпадают	Генетическая находка не реализовалась фенотипически – либо механизм устойчивости не распознан	Выбор терапии по фактической чувствительности совместно с клиническим микробиологом	WGS не заменяет антибиотикограмму

4.2.4 Изменение возбудителя в процессе лечения и связь с хирургическим исходом

Изучение геномных последовательностей изолятов от одного пациента и того же пациента позволили проследить не только их родство, но и изменение профиля резистентности к антибиотикам. У пациента №6 при третьем рецидиве ППИ в изоляте № 412 появился ген *aac(6')-aph(2'')*, который кодирует фермент, инактивирующий антибиотики из группы аминогликозидов, что проявлялось устойчивостью к гентамицину и тобрамицину. После неэффективности предыдущего этапа лечения ППИ потребовалось удаление эндопротеза без установки спейсера. Этот пример показывает, что сохраняющийся в инфекционном очаге штамм может со временем приобрести дополнительные механизмы устойчивости.

В геноме повторно выделенного изолята *S. aureus* № 1063, полученном из пунктата при развитии клиники ППИ после длительного интервала наблюдения, сохранялось близкое генетическое родство с исходным изолятом, но отсутствовал ген бета-лактамаз (*blaZ*). Тем самым повторный рецидив был связан с полностью неизменным микроорганизмом: исходный штамм продолжал существовать, однако часть его признаков изменилась. Для клинициста это служит дополнительным аргументом в пользу повторного получения качественного операционного материала, повторного бактериологического исследования с анализом антибиотикограммы при каждом рецидиве ППИ.

Результаты анализа демонстрируют вероятно (выборка малая) закономерность – персистенция исходного штамма *S. aureus* при одновременном приобретении им новых маркеров резистентности указывает на наличие несанированного очага инфекции и адаптивную эволюцию патогена. В подобных клинических условиях повторное применение стратегии сохранения имплантата представляется малоэффективным.

В исследуемой серии неудачные попытки сохранения эндопротеза или повторного использования спейсера у пациентов с персистенцией

близкородственного штамма сопровождалось рецидивирующим течением и формированием хронического остеомиелита у 2 пациентов. Купирование инфекции достигалось после более радикальной санации и длительной хирургической паузы – периода без спейсера и постоянного имплантата у 8 пациентов. Вместе с тем данное наблюдение носит описательный характер: небольшое число пациентов и различия исходной клинической ситуации не позволяют сравнивать эффективность операций или считать результат WGS самостоятельным показанием к конкретному вмешательству.

4.3 Обсуждение результатов второго этапа исследования

Анализ генома изолятов с помощью полногеномного секвенирования помогает установить: поддерживается ли инфекционный процесс в области эндопротеза возбудителем, который был этиологически значим при первом случае ППИ, или возникла новая ППИ инфекция. Так в четырех из пяти повторных случаев были выявлены близкородственные изоляты (филогенетическое родство), что подтверждает способность *S. aureus* длительно сохраняться в области имплантата и собственно это является признаком рецидива ППИ.

Для ортопедической практики этот результат важнее подробного описания отдельных генетических линий. Если после DAIR, одноэтапного лечения ППИ или повторной установки спейсера выделяется близкородственный штамм, наиболее вероятным объяснением этого является недостаточная предыдущая санация, с сохранением биопленки или другого инфицированного субстрата (винты, металлическая пластина, не удаленный цемент). В этом случае смена антибиотика без надлежащего санационного этапа, с недостаточной его радикальностью не решает основную проблему.

В ходе исследования было зафиксировано изменение генетического состава (резистентности) в последовательных образцах. Хотя эти изменения согласуются с гипотезой о селективном преимуществе устойчивых вариантов в условиях

длительного лечения, ретроспективный дизайн работы ограничивает возможность однозначного вывода о влиянии конкретных препаратов на этот процесс. Таким образом, правильнее рассматривать данные как отражение эволюции персистирующего штамма, что диктует необходимость повторной верификации чувствительности возбудителя при каждом рецидиве заболевания.

Отдельное практическое значение имеет неполное совпадение генетически предполагаемой и фактически определенной чувствительности. Обнаружение гена резистентности указывает на потенциальный механизм устойчивости, но не всегда означает, что данный механизм проявился в лабораторном тесте. И наоборот, отсутствие известного гена не гарантирует чувствительности. Поэтому назначение антибактериальной терапии только на основании WGS может привести как к необоснованному исключению эффективного препарата, так и к выбору неэффективной схемы.

Результаты исследования не отменяют общепринятые показания к DAIR при острой ППИ с короткой продолжительностью симптомов, стабильными компонентами и хорошей, достаточной чувствительностью возбудителя ППИ. Вместе с тем при хронической или повторной стафилококковой инфекции, особенно после предшествующей неудачной имплантат-сохраняющей операции, подтверждение персистенции того же штамма и изменения его резистентности является дополнительным аргументом в пользу удаления всех инфицированных компонентов, радикальной некрэктомии и хирургической паузы.

Операция Гирдлстоуна может быть одним из радикальных вариантов купирования ППИ при тяжелом рецидивирующем процессе, выраженном костном и мягкотканном дефиците или невозможности безопасной установки спейсера. Однако она не должна автоматически назначаться только по результату секвенирования – при наличии генов резистентности. Объем операции, возможность последующего ререзэндопротезирования и продолжительность антибактериальной терапии следует определять индивидуально мультидисциплинарной командой с учетом клинической формы ППИ, состояния пациента, качества санации и фактической чувствительности возбудителя.

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.

На основании проведенного анализа мы считаем, что полногеномное секвенирование наиболее целесообразно использовать не как массовый метод первичной диагностики ППИ, а как дополнительный инструмент в сложных повторных случаях. 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 родстве последовательных изолятов рассматривать повторный случай ППИ прежде всего, как вероятную реактивацию и повторно оценивать полноту купирования ППИ и санации инфекционного очага;
- 3) не использовать генетически предполагаемую чувствительность как замену стандартному фенотипическому тестированию;
- 4) при выявлении близкородственных изолятов у разных пациентов проводить полноценное эпидемиологическое расследование и оценивать соблюдение мер инфекционного контроля;
- 5) 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.

4.4 Выводы по главе 4

Полногеномное секвенирование *S. aureus* имеет наибольшую клиническую ценность при повторной ППИ, поскольку позволяет оценить родство последовательных изолятов и разграничить вероятную реактивацию исходного штамма, реинфекцию и возможную внутригоспитальную передачу.

В четырех из пяти исследованных случаев повторной ППИ (80%) были выявлены близкородственные изоляты, что свидетельствует в пользу длительной персистенции возбудителя в области имплантата и сохранения инфекционного очага после предыдущего лечения, что является критерием рецидива.

Генетически предполагаемая антибиотикорезистентность не во всех случаях совпадала с фактической чувствительностью. Поэтому WGS не заменяет стандартную антибиотикограмму; выбор антибактериальной терапии должен основываться на фенотипическом тестировании с учетом дополнительных генетических данных.

В последовательных изолятах одного пациента могли появляться или исчезать отдельные детерминанты резистентности. Это подтверждает необходимость повторного получения операционного материала и новой антибиотикограммы при каждом рецидиве ППИ, даже если повторная инфекция вызвана близкородственным штаммом.

Подтверждение персистенции того же штамма после неэффективного имплантат-сохраняющего лечения является дополнительным аргументом в пользу радикального хирургического контроля инфекционного очага – удаления инфицированных компонентов и нежизнеспособных тканей с индивидуальным выбором длительности хирургической паузы и возможности последующего реэндопротезирования.

Результат WGS не является самостоятельным абсолютным показанием к операции Гирдлстоуна. Хирургическая тактика должна определяться совокупностью клинических, рентгенологических, интраоперационных и микробиологических данных.

Таким образом, по результатам, полученным в 4 главе, мы можем сформулировать следующее положение: если после предшествующего лечения ППИ сохраняется филогенетически близкородственный штамм по коровому геному *S. aureus*, а в последующих его изолятах появляются дополнительные признаки устойчивости, это свидетельствует о рецидиве ППИ и о микробиологической эволюции (мутации, появлении генов резистентности) возбудителя. Повторение ранее неэффективной имплантат-сохраняющей тактики с соответствующей антибактериальной терапией в такой ситуации имеет ограниченные перспективы, что требует привлечения иных антибактериальных препаратов, в частности бактериофагов.

ГЛАВА 5. АДЪЮВАНТНАЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

5.1 Формирование сравниваемых групп

В третий этап включали (41) пациентов с хронической ППИ ТБС, вызванной полирезистентными возбудителями, которым было показано одно- или двухэтапное хирургическое лечение [15]. Тридцать пять пациентов были направлены на индивидуальный подбор бактериофага, еще шесть были непосредственно включены в группу стандартного лечения. Активный препарат был найден для 21 пациента; двое исключены до начала курса из-за смены актуального возбудителя. Итоговая группа фаготерапии составила 19 человек (рисунок 13).

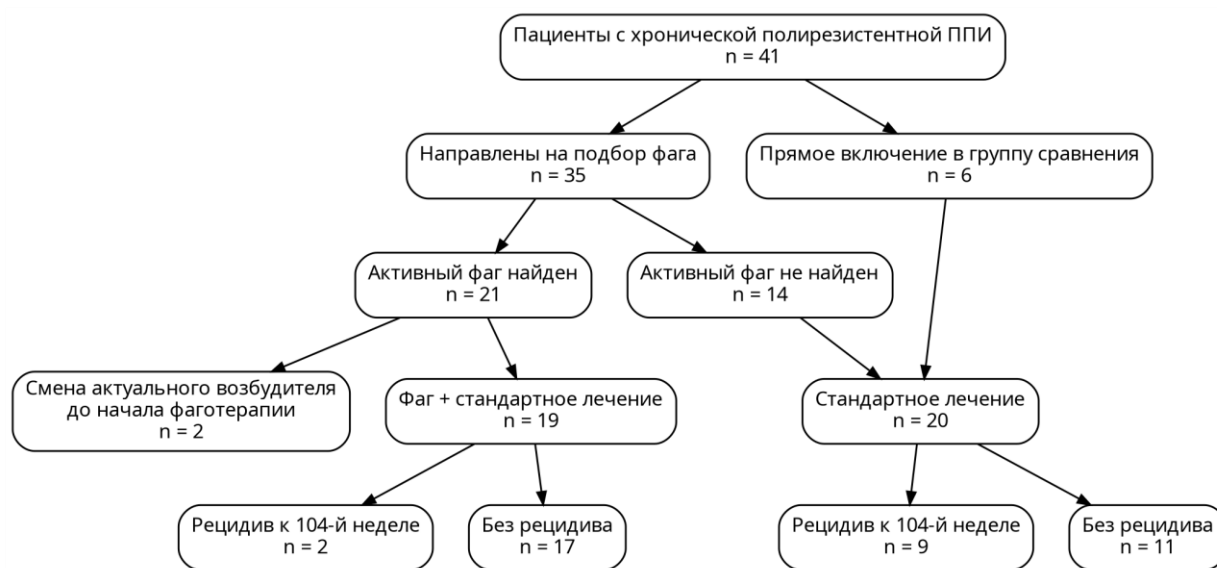


Рисунок 13 – Схема формирования и результаты групп 3 этапа исследования

У 14 пациентов из 35 активный фаг подобрать не удалось; они вошли в группу сравнения вместе с шестью пациентами прямого включения. В результате стандартное хирургическое и антибактериальное лечение получили 20 пациентов. Наличие активного фага определяло возможность вмешательства и являлось потенциальным источником селекционного смещения; распределение не было рандомизированным. Формирование групп третьего этапа исследования.

5.2 Исходная характеристика групп

Медиана возраста составила 61,0 года [44,0; 66,0] в группе фаготерапии и 64,5 года [60,0; 68,2] в группе сравнения ($p=0,465$). Мужчин было 11 из 19 (57,9%) и 6 из 20 (30,0%) соответственно (точный критерий Фишера $p=0,111$). Медиана продолжительности наблюдения составляла около 120 недель в обеих группах ($p=0,902$), медиана койко-дня – 32 [26; 40] и 34 [22; 48,5] суток ($p=0,749$).

Одноэтапное лечение выполнено у 3 пациентов группы фаготерапии и у 6 группы сравнения; двухэтапное – у 16 и 14 соответственно. В группе исследования чаще встречались пациенты с несколькими предшествующими санациями: среднее число составило 2,1 при медиане 1,5 против 1,4 при медиане 1,0 в группе сравнения ($p=0,446$). Медиана ASA была равна 3 баллам в обеих группах; средние значения составляли 2,8 и 3,0 ($p=0,064$).

При двухэтапном лечении костные дефекты IIIa–IIIb по Paprosky встречались у 9 из 14 пациентов с доступной оценкой в группе фаготерапии и у 6 из 10 в группе сравнения. По исследованным исходным характеристикам статистически значимых различий не выявлено, однако малые размеры выборок не позволяют утверждать эквивалентность групп или исключать остаточное смешение (таблица 25).

Таблица 25 – Основные исходные характеристики сравниваемых групп

Показатель	Группа Исследования (фаготерапия + стандартное лечение) n=19	Группа Сравнения (стандартное лечение) n=20	p
Возраст, лет, Ме [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, Ме [Q1; Q3]	120 [105; 154]	120 [109,5; 158]	0,902
Койко-день, Ме [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, Ме	1,5	1,0	0,446
ASA, среднее; Ме	2,8; 3	3,0; 3	0,064

5.3 Этиологическая структура хронической ППИ

Грамположительные возбудители выявлены у 16 пациентов каждой группы, грамотрицательные – у 3 и 4 соответственно. В группе фаготерапии преобладал *S. aureus* – 9 случаев; *S. epidermidis* выявлен в 5, *E. faecalis* и *P. aeruginosa* – по 2, *E. cloacae* – в одном случае. В группе сравнения *S. aureus* выявлен у 5 пациентов, *S. epidermidis* – у 6, *E. faecalis* – у 3, *E. coli* – у 4, *S. lentus* и *S. warneri* – по одному. Все включенные изоляты в группе исследования и группе сравнения имели фенотипические признаки полирезистентности (резистентность к трем и более антибиотиков). Грамположительные бактерии имели резистентность к следующим антибактериальным группам препаратов: пеницилины, цефалоспорины, фторхинолоны, а грамотрицательные дополнительно имели фенотипические признаки резистентности помимо вышеуказанных к карбапенемам (таблица 26,30).

Таблица 26 – Этиологическая структура ППИ в группах третьего этапа

Возбудитель	Группа Исследования (фаготерапия), n=19	Группа Сравнения, n=20
<i>S. aureus</i>	9	5
<i>S. epidermidis</i>	5	6
<i>E. faecalis</i>	2	3
<i>P. aeruginosa</i>	2	0
<i>E. coli</i>	0	4
<i>E. cloacae</i>	1	0
<i>S. lentus</i> / <i>S. warneri</i>	0	2
Всего грамположительных	16	16
Всего грамотрицательных	3	4

5.4 Подобранные бактериофаги и проведение курса фаготерапии

Для каждого пациента группы исследования использовали препарат, активность которого была подтверждена *in vitro* против актуального клинического изолята. Применялись монофаги и комбинации фагов против *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae* и *E. faecalis*. Титр готового препарата варьировал от 2×10^6 до 2×10^9 БОЕ/мл. Все 19 пациентов получили

плановый локальный курс: по 5 мл пункционно один раз в сутки на протяжении 10 суток (таблица 27).

Таблица 27 – Примененные бактериофаги, титры, переносимость и исходы

Возбудитель	Фаг/комбинация	Титр, БОЕ/мл	Нежелательное явление	Исход
<i>S. aureus</i>	StaphA_62	$4,6 \times 10^7$	Озноб	Благоприятный
<i>S. aureus</i>	StaphA_65	2×10^8	Озноб	Благоприятный
<i>S. aureus</i>	StaphA_20 + StaphA_65	3×10^8	Озноб	Благоприятный
<i>S. aureus</i>	StaphA_20	$1,8 \times 10^8$	Озноб	Благоприятный
<i>S. aureus</i>	StaphA_20 + StaphA_62	8×10^7	Озноб	Благоприятный
<i>S. aureus</i>	StaphA_62 + StaphA_65 + StaphA_82 + StaphE_133	6×10^8	Озноб	Благоприятный
<i>S. aureus</i>	StaphA_65	6×10^7	Озноб	Благоприятный
<i>S. aureus</i>	StaphA_62 + StaphA_65 + StaphA_82 + StaphE_133	2×10^9	Озноб	Благоприятный
<i>S. aureus</i>	StaphA_61	1×10^8	Озноб	Благоприятный
<i>S. epidermidis</i>	StaphA_20 + StaphA_62 + StaphA_82	6×10^8	Озноб	Благоприятный
<i>S. epidermidis</i>	SepP_134 + StaphE_229	3×10^8	Озноб	Благоприятный
<i>S. epidermidis</i>	SepP_134	$2,2 \times 10^8$	Озноб	Жизнь без протеза
<i>S. epidermidis</i>	SepP_134	4×10^7	Озноб	Благоприятный
<i>S. epidermidis</i>	SepP_134 + StaphE_229	$1,9 \times 10^7$	Озноб	Благоприятный
<i>P. aeruginosa</i>	PseuA_218	2×10^7	Озноб	Благоприятный
<i>P. aeruginosa</i>	PseuA_57 + PseuA_138	1×10^7	Озноб	Благоприятный
<i>E. cloacae</i>	EntbC_152	4×10^7	Озноб	Благоприятный
<i>E. faecalis</i>	EntcA_158	$1,2 \times 10^7$	Озноб	Хронический остеомиелит
<i>E. faecalis</i>	EntcA_158	2×10^6	Озноб	Благоприятный
Примечание: кратковременное повышение артериального давления дополнительно зарегистрировано у 3 пациентов				

5.5 Динамика С-реактивного белка

До операции медиана СРБ составляла 44,5 мг/л [25,2; 64,2] в группе фаготерапии и 57,0 мг/л в группе сравнения. На 3 ± 1 сутки после операции в группе фаготерапии отмечался транзиторный подъем до 86,8 мг/л [59,0; 135,0]; отличие от исходного уровня было близким к статистической значимости ($p=0,058$). К 7 ± 1 и 14 ± 2 суткам медианы снизились до 47,0 и 23,0 мг/л.

В группе стандартного лечения отмечалось постепенное снижение СРБ; общий критерий Фридмана был значимым ($p=0,024$), а после коррекции множественных сравнений статистически значимым оставалось снижение к 14 ± 2 суткам ($p=0,024$). Межгрупповые различия не были статистически значимыми ни в одной временной точке; на 14 ± 2 сутки медианы практически совпадали ($p=0,983$). Следовательно, ранний транзиторный подъем СРБ в основной группе не сопровождался устойчивым усилением системного воспаления (рисунок 14).

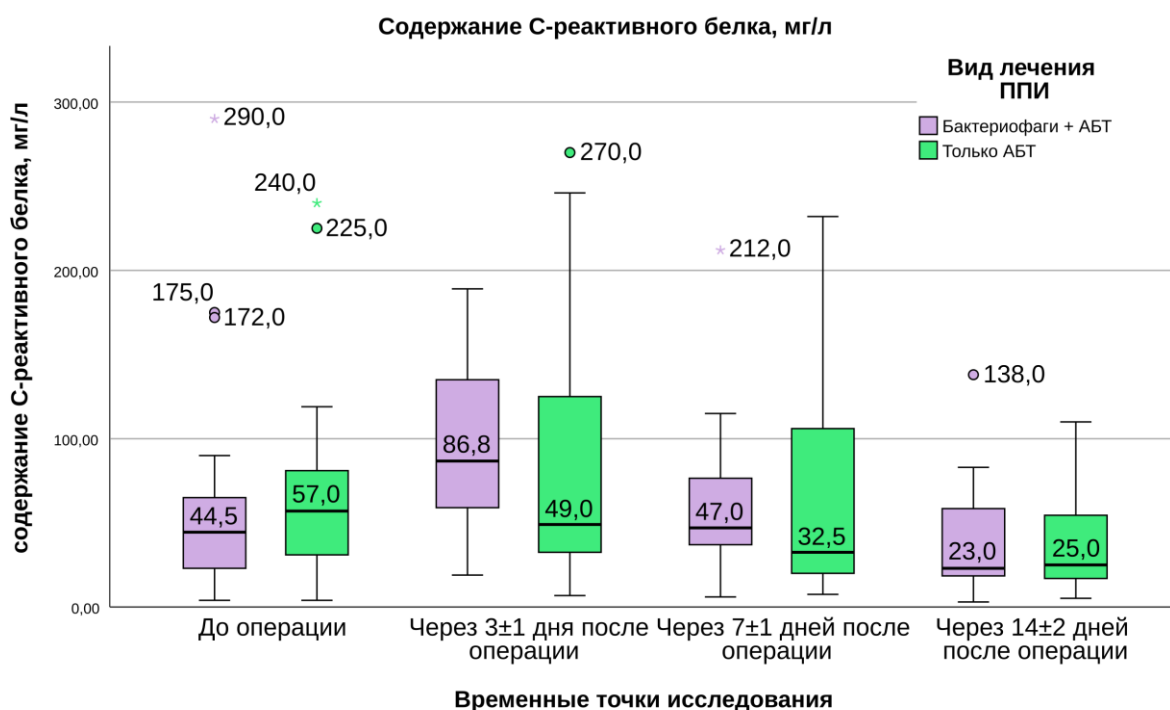


Рисунок 14 – Динамика С-реактивного белка в течение 14 ± 2 суток после операции

5.6 Переносимость и нежелательные явления

В первые 3–4 дня курса у пациентов отмечался озноб после введения препарата. В трех случаях регистрировали кратковременное повышение артериального давления. Явления были умеренными, купировались симптоматической терапией и полностью разрешались в течение стационарного

периода. Ни в одном случае не потребовались отмена курса, досрочное прекращение лечения или исключение пациента после начала введения фага.

Причинная связь отдельных реакций оценивалась с учетом одновременного хирургического вмешательства, активной инфекции и системной антибактериальной терапии. В рамках данной серии тяжелых нежелательных явлений, анафилаксии, органной токсичности или летальных исходов, связанных с введением фага, не зарегистрировано. Малый объем выборки не позволяет исключить потенциальное наличие редких осложнений.

5.7 Рецидивы ППИ в течение 104 недель

В группе адъювантной фаготерапии рецидив ППИ зарегистрирован у 2 из 19 пациентов (10,5%), в группе стандартного лечения – у 9 из 20 (45,0%). Различие было статистически значимым (точный критерий Фишера $p=0,031$). Относительный риск составил 0,23 (95% ДИ 0,06–0,95), то есть наблюдаемая частота рецидива была приблизительно на 77% ниже. Отношение шансов составляло около 0,15; из-за малого числа событий доверительный интервал оставался широким (таблиц 28).

Таблица 28 – Частота рецидивов ППИ к 104-й неделе

Группа	Рецидив	Без рецидива	Всего
Группа Исследования (фаготерапия + стандартное лечение)	2 (10,5%)	17 (89,5%)	19
Группа Сравнение (стандартное лечение)	9 (45,0%)	11 (55,0%)	20
Всего	11 (28,2%)	28 (71,8%)	39

5.8 Безрецидивная сохранность имплантата

Кривые Каплана–Мейера различались статистически значимо (log-rank $p=0,012$). К 104-й неделе безрецидивная сохранность имплантата составила 89% в группе фаготерапии и 55% в группе сравнения. В модели пропорциональных

рисков Кокса отношение рисков рецидива или потери имплантата составило 0,17 (95% ДИ 0,04–0,81) (рисунок 15).

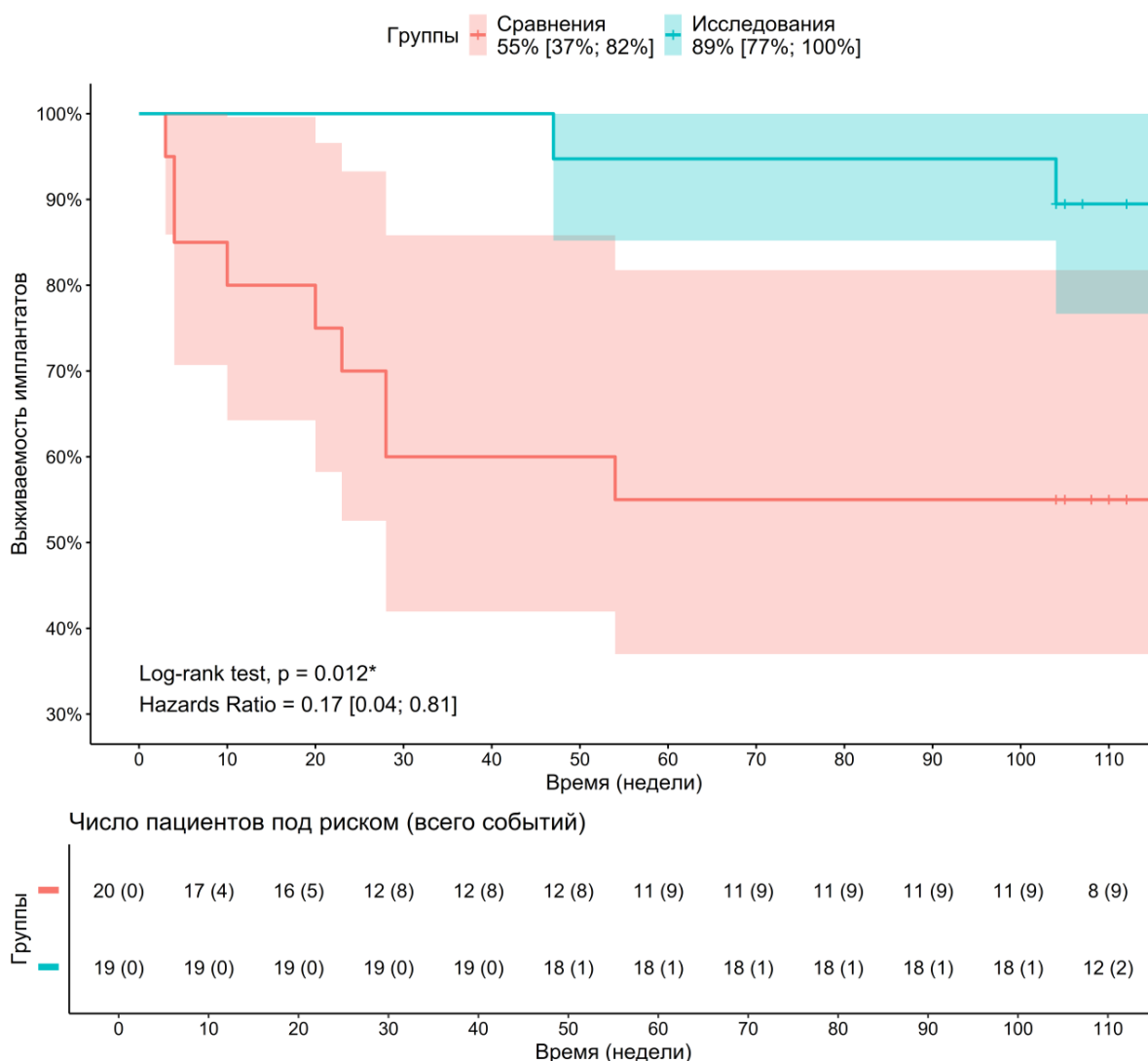


Рисунок 15 – Кривые безрецидивной сохранности имплантата в группах исследования

Первое событие в группе сравнения возникло 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).

Кривые следует интерпретировать с учетом нерандомизированного распределения и небольшого числа событий. Модель показывает временную ассоциацию между включением фаготерапии в комплекс лечения и более длительной сохранностью имплантата, но не устраняет влияние различий хирургической тактики, биологии возбудителя и отбора пациентов по наличию активного фага.

5.9 Конечные инфекционные и ортопедические исходы

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). Широкий доверительный интервал отражает малый объем выборки и не позволяет точно определить величину эффекта.

Исход «жизнь без протеза» отмечен у 1 пациента в группе исследования и у 4 пациентов группы сравнения – 5,3% и 20,0% ($p=0,342$). Хронический остеомиелит с ортопедическим дефицитом наблюдался соответственно у 1 и 5 пациентов – 5,3% и 25,0% ($p=0,182$). Направление различий было благоприятным для группы фаготерапии, однако отдельные вторичные исходы не достигли статистической значимости (таблица 29, рисунок 16).

Таблица 29 – Конечные инфекционные и ортопедические исходы

Исход	Группа исследования (фаготерапия) n=19	Группа сравнения (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

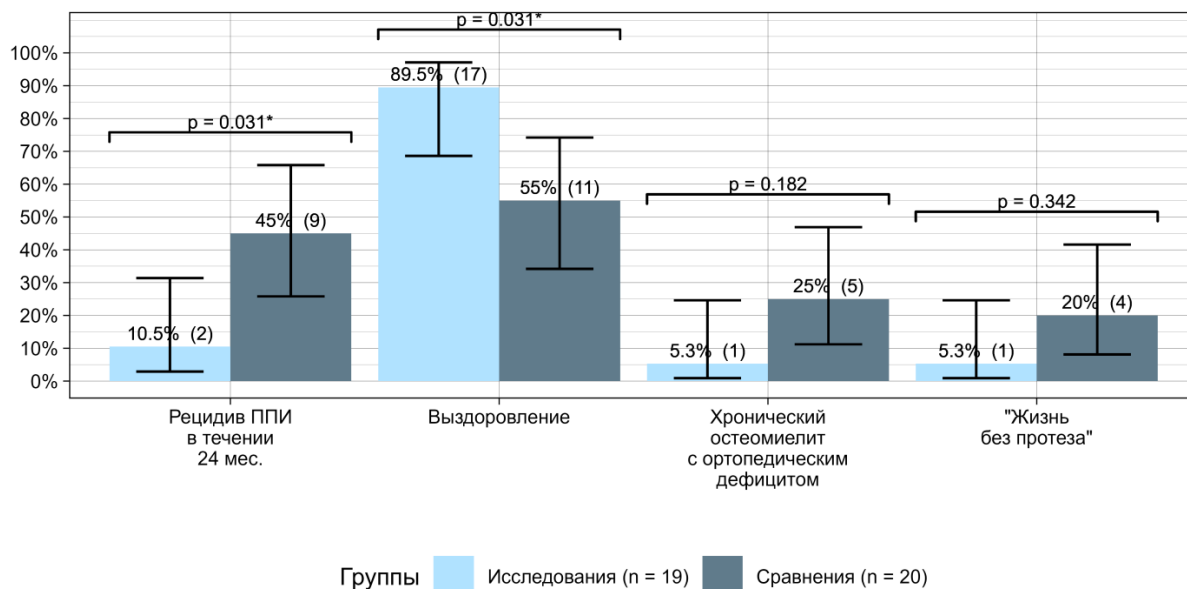


Рисунок 16 – Частота рецидива и конечных клиничко-ортопедических исходов

5.10 Интерпретация результатов третьего этапа

В условиях данного пилотного исследования добавление индивидуально подобранного бактериофага к хирургической санации и системной антибактериальной терапии было ассоциировано с меньшей частотой рецидивов, более высокой двухлетней безрецидивной сохранностью имплантата и большей долей благоприятных комбинированных исходов. Полный курс оказался выполнимым, а зарегистрированные нежелательные явления были умеренными и обратимыми.

Полученные результаты не означают, что бактериофаг может заменить радикальную санацию, восстановление стабильности или системную антибактериальную терапию. Во всех случаях фаг являлся адъювантным компонентом. Нельзя также утверждать, что улучшение исходов полностью обусловлено фагом: группы формировались без рандомизации, а наличие активного препарата зависело от свойств конкретного возбудителя.

Практическое значение этапа заключается в демонстрации реализуемого алгоритма действий: выделение актуального возбудителя ППИ, скрининг фаговой

библиотеки, подготовка индивидуального стерильного препарата, локальное введение под стационарным наблюдением и обязательное сохранение стандартной хирургической и антибактериальной тактики лечения. Такой алгоритм требует тесного взаимодействия ортопеда, клинического микробиолога, клинического фармаколога, лаборатории бактериофагов, и его эффективность подтверждается следующими клиническими примерами.

Основной клинический результат исследования заключается в меньшей частоте рецидивов к 104-й неделе в группе комбинированного лечения ППИ с применением адъювантной фаготерапии: у 2 пациентов рецидив ППИ из 19 пациентов против 9 из 20 в группе сравнения. Различие сопровождалось более высокой выживаемостью имплантата – 89% против 55% – и большей долей благоприятного конечного исхода.

Отдельное значение имеет переносимость фаготерапии. У пациентов отмечались транзиторные реакции в виде озноба, в отдельных случаях – подъема артериального давления. Эти реакции были умеренными, купировались симптоматически и не потребовали прекращения фаготерапии. Эти данные подтверждают выполнимость использованного протокола, но малая выборка не позволяет исключить редкие нежелательные явления. Для последующих исследований необходима стандартизированная регистрация НЯ и контроль качества каждого индивидуального препарата.

Динамика С-реактивного белка не показала специфического лабораторного преимущества фаготерапии и не должна использоваться как самостоятельный маркер ее эффективности. На ранних сроках в группе исследования наблюдалось транзиторное повышение СРБ, а к 14-м суткам межгрупповые показатели практически выравнивались. Поэтому основной результат исследования определяется не краткосрочной лабораторной динамикой, а клиническими конечными точками – рецидивом, сохранностью имплантата и конечным инфекционно-ортопедическим исходом.

Полученные результаты согласуются с опубликованными клиническими сериями, в которых бактериофаги применялись как дополнение к хирургической

санации и системной этиотропной терапии у пациентов с тяжелой имплантат-ассоциированной инфекцией. Общим для этих работ остается индивидуальный подбор препарата и отсутствие универсальной схемы. Поэтому фаготерапию нельзя противопоставлять хирургии или антибиотикотерапии; ее возможное применение как дополнительный компонент комбинированного лечения тщательно отобранных пациентов с признаками антибиотикорезистентности.

Таблица 30 – Возбудители исследуемых групп и резистентность к группам антибиотиков

Возбудители ППИ	Группа исследования (фаготерапия) n=19	Группа сравнение (стандартное) n=20	Группы антибиотиков, к которым резистентные возбудитель
<i>CoPS/CoNS</i>	14 (73,7%)	13 (65%)	Пенициллины, Цефалоспорины, Тетрациклины
<i>E. faecalis</i>	2 (10,5%)	3 (15%)	Пенициллины, Фторхинолоны, Тетрациклины, Макролиды
<i>P. aeruginosa</i>	2 (10,5%)	0	Цефалоспорины, Фторхинолоны
<i>E. coli/ E. cloacae</i>	1 (5,3%)	4 (20%)	Карбапенемы, Фторхинолоны, Пенициллины

Практически важным является сам принцип отбора пациента. Наличие полирезистентного возбудителя еще не означает возможность фаготерапии: необходимо выделить актуальный микроорганизм, подтвердить активность конкретного фага *in vitro*, подготовить фагопрепарат с контролем качества и только после этого включать его в схему лечения. При смене возбудителя ранее подобранный препарат теряет персонализированный характер и требуется повторная оценка фагочувствительности (таблица 30).

Таким образом, третий этап исследования продемонстрировал эффективность и выполнимость локальной персонализированной фаготерапии и получил клинически значимый результат в пользу меньшей частоты рецидивов и большей выживаемости эндопротезов. Наиболее обоснованным продолжением работы является многоцентровое проспективное исследование с заранее определенной конечной точкой (пятилетняя выживаемость эндопротеза),

стандартизированным хирургическим алгоритмом и рандомизацией пациентов после подтверждения наличия активного фага.

5.11 Клинические примеры

Клинический пример №1

Пациентка А. 1958 года рождения. Поступила в ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России в 2025. Из анамнеза заболевания: в 2022 было выполнено первичное эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Через 3 недели после операции развилась острая перипротезная инфекция (*Klebsiella pneumoniae*). Проведен первый санационный этап двухэтапного лечения – установлен спейсер, проведена этиотропная антибактериальная терапия и достигнуто выздоровление. Дальнейшее наблюдение шло в варианте «жизнь со спейсером». В 2025 появились длительные боли в области правого ТБС, где установлен артикулирующий спейсер. Было проведено комплексное клиническое, бактериологическое и рентгенологическое обследование (рисунок 17).

Результаты обследования показали СОЭ – 120 мм/ч, СРБ – 53,9 мг/л. Бактериологический анализ идентифицировал резистентный *Klebsiella pneumoniae* (чувствительность только к цефтозалану/тазобактаму (I)). По результатам обследования установлен клинический диагноз: хроническая перипротезная инфекция правого тазобедренного сустава (рецидив). Инфицированная тотальная расшатанность артикулирующего спейсера правого тазобедренного сустава.

Было проведено лечение согласно общепринятым стандартам (согласно клиническим рекомендациям). Произвели повторное респейсирование: с хирургической санацией раны, забор биоптатов (5), замену артикулирующего спейсера с использованием ревизионного эндопротеза Wagner в варианте смешанной фиксации с добавлением цементной фиксации, импрегнированного антибиотиком цефтозаланом/тазобактамом 2,0 г на 40,0 г полимера костного цемента в проксимальной части (рисунок 18).



Рисунок 17 – Обзорная рентгенограмма таза в переднезадней проекции при поступлении. Тотально замещенный правый тазобедренный сустав артикулирующим спейсером



Рисунок 18 – Обзорная рентгенограмма таза в переднезадней проекции в операционной после установки артикулирующего спейсера. Тотально замещенный правый тазобедренный сустав артикулирующим спейсером с использованием мегапротеза

Далее из полученных биоптатов проведено бактериологическое исследование с помощью культурального бактериологического метода. Результаты предоперационной пункции совпали с результатами биоптатов – *Klebsiella pneumoniae*. Пациенту системно назначено (1 г цефтолозана + 0,5 г тазобактама).

На 9–10 сутки после оперативного лечения отмечается рецидив ППИ, подъем общей температуры тела, местная гиперемия, боли, обильная экссудация,

несостоятельность швов и расхождение краев послеоперационной раны (рисунок 19).



Рисунок 19 – Состояние раны на 9–10 сутки (фасциит, миозит, некроз фасции, наличие затека до средней трети бедра)

После рецидива ППИ, по результатам бактериологического исследования повторно взятых биоптатов идентифицирован тот же возбудитель ППИ *Klebsiella pneumoniae* с высокой резистентностью к антибиотикам (отсутствие чувствительности выделенных патогенных бактерий ко всем антибиотикам: амикацин (R), амоксициллин/клавуланат (R), имипенем (R), колистин (R), меропенем (R), цефепим (R), цефотаксим (R), цефтазидим/авибактам (R), ципрофлоксацин (R), эртапенем (R)), а также определяют отсутствие чувствительности выделенных патогенных бактерий к назначенному на первом этапе антибиотику цефтозалану/тазобактаму.

На основании вышеперечисленного пришли к выводу о наличии фенотипически «панрезистентности». На основании совокупности полученных данных (анамнез заболевания, повторные рецидивы, наличие панрезистентного возбудителя) сделали заключение о необходимости проведения комбинированной адьювантной фаготерапии. С помощью метода Апфельмана выполнили подбор

таргетных бактериофагов *K. pneumoniae* Ph 8 $1,5 \times 10^6$ БОЕ/мл, и после этого пациенту повторно провели санационный этап без удаления эндопротеза в варианте PHAGO-DAIR с вторичной хирургической обработкой раны, с установлением спейсера в подкожной клетчатке с меропенемом 5 г. В области доступа, с ушиванием и установлением 2 дренажей к протезу (рисунок 20).

После операции осуществляли комбинированную адъювантную фаготерапию следующим образом. В установленные дренажи после операции вводили 10 мл раствора подобранных бактериофагов в область эндопротеза и одновременно пациентка принимала 10 мл раствора подобранных бактериофагов перорально в течение трех суток. Нежелательных реакций не отмечено.

Затем продолжили фаготерапию путем введения в дренажи 10 мл раствора фагов до полного клинического купирования инфекционного процесса. Далее на 15 сутки с помощью клинических и лабораторных методов контролировали эффективность лечения. Температура тела – 36,9–36,6 °С, жалоб не предъявляла, отек и гиперемия в области послеоперационной раны отсутствовали, отмечалась состоятельность послеоперационных швов и улучшение общего состояния (рисунок 21).

По лабораторным показателям – СОЭ – 45 мм/час, СРБ – 25 мг/л. Спейсер из подкожной клетчатки удален через отдельный разрез в средней трети бедра (рисунок 22).

На 21 сутки после операции на фоне отсутствия системной воспалительной реакции и стойкой нормотермии сделан вывод об успешном проведении фаготерапии, достижении полного клинического купирования инфекционного процесса, подтвержденного клинико-лабораторными показателями, и заживлении раны первичным натяжением. Жалоб пациентка не предъявляла. Пациентка была удовлетворена полученными результатами и выписана на амбулаторное лечение. Антибиотикотерапия на амбулаторном этапе не проводилась из-за отсутствия таблетированных соответствующих антибиотиков.

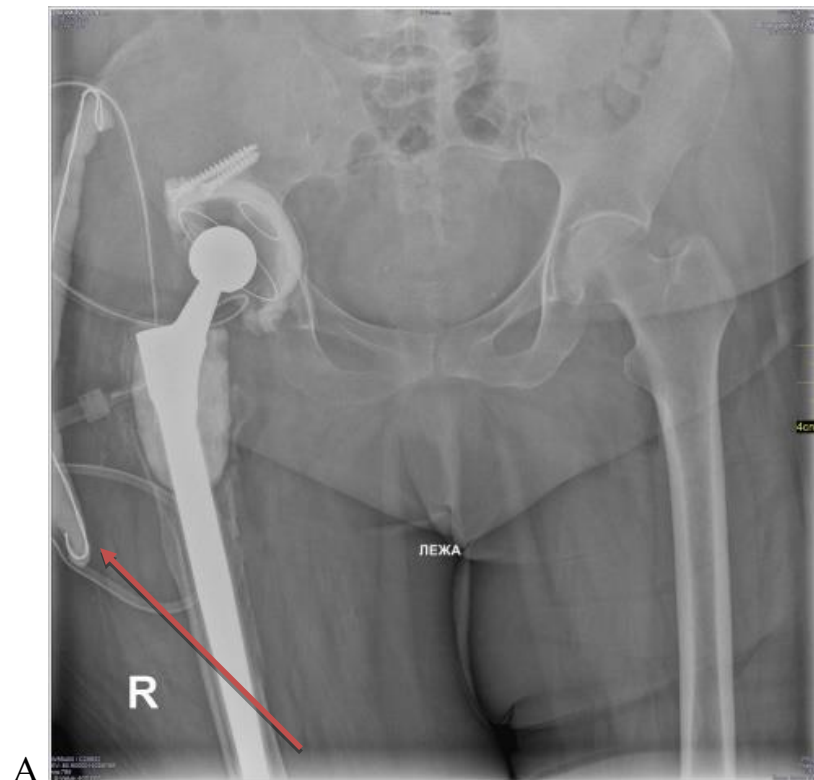


Рисунок 20 – А – Обзорная рентгенограмма таза в переднезадней проекции в операционной. Тотально замещенный правый тазобедренный сустав артикулирующим спейсером с использованием ревизионного эндопротеза Wagner и дополнительного спейсера в подкожной жировой клетчатке (стрелка). Б – Внешний вид раны на 1 сутки после операции (видны отдельно расположенные проксимальные и дистальные дренажи периэндопротезно для введения фагов)



Рисунок 21 – Вид послеоперационной раны на 7 сутки после операции с использованием индивидуальных бактериофагов



Рисунок 22 – Вид послеоперационной раны на 21 сутки (спейсер в мягких тканях удален: стрелкой указан доступ, через который удален спейсер в подкожной клетчатке)

Контрольный осмотр проведен через 3 месяца: лабораторные показатели СОЭ – 24 мм/ч, СРБ – 18 мг/л, температура тела – 36,6 °С. Оценка болевого синдрома по шкале Harris 79 баллов, ВАШ 3 балла. Пациентка отказалась от второго этапа, выбрала вновь вариант «жизнь со спейсером».

Контрольный осмотр через 6 месяцев после выписки (рисунок 23).



Рисунок 23 – А – Внешний вид послеоперационной раны на контрольном осмотре через 6 месяцев. Б – Контрольная обзорная рентгенограмма таза в переднезадней проекции стоя. Тотально замещенный правый тазобедренный сустав артикулирующим спейсером

Контрольный осмотр через 6 месяцев после выписки. В анализах крови сохраняются «малые» признаки ППИ: СОЭ 21 мм/час, СРБ 23 ммоль/л, но больная категорически отказалась от ревмодопротезирования. ВАШ 3 балла, Harris 79 баллов. Контрольный рентген и послеоперационный рубец.

Клинический пример № 2

Пациент М. 1959 года рождения. Поступил в ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России в 2019. Из анамнеза заболевания: в 2009 пациенту впервые было проведено первичное эндопротезирование правого тазобедренного сустава.

При поступлении в стационар в 2019 пациенту проведено комплексное клиническое и рентгенологическое обследование. Результаты обследования

показали СОЭ – 64 мм/ч, СРБ – 46,7 мг/л. Рентген: нестабильность тазового компонента эндопротеза правого тазобедренного сустава (рисунок 24).

Бактериологический анализ пунктата идентифицировал умеренно-резистентный *Staphylococcus epidermidis*. По результатам обследования установлен клинический диагноз: хроническая перипротезная инфекция эндопротеза правого тазобедренного сустава, инфицированное расшатывание ацетабулярного компонента, вывих бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава.

Было проведено лечение согласно общепринятым стандартам (согласно клиническим рекомендациям). Произвели хирургическую санацию раны, забор биоптатов, установку артикулирующего спейсера цементной фиксации, импрегнированного антибиотиком ванкомицином 2,0 г на 40,0 г полимера костного цемента (рисунок 25). Пациенту согласно результатам бактериологического исследования, системно назначен ванкомицин 1,0 г 2 раза в течение 14 дней.

Полученные результаты бактериологического исследования биоптатов (*Enterobacter cloacae*) не соответствовали результатам бактериологического исследования синовиальной жидкости, полученной при пункции на диагностическом этапе. По результатам бактериологического исследования биоптатов определили, что имеется резистентность к триметоприм-сульфаметоксазолу (R), ципрофлоксацину (R), левофлоксацину (R), цефотаксиму (R), цефтазидиму (R), цефепиму (R), азтреонаму (R), амикацину (R), имипенему (I), цефтолозану/тазобактаму (R). На основании полученных данных назначили антибиотик меропенем 500 мг три раза в день парентерально (в/в) сроком на 7 дней.

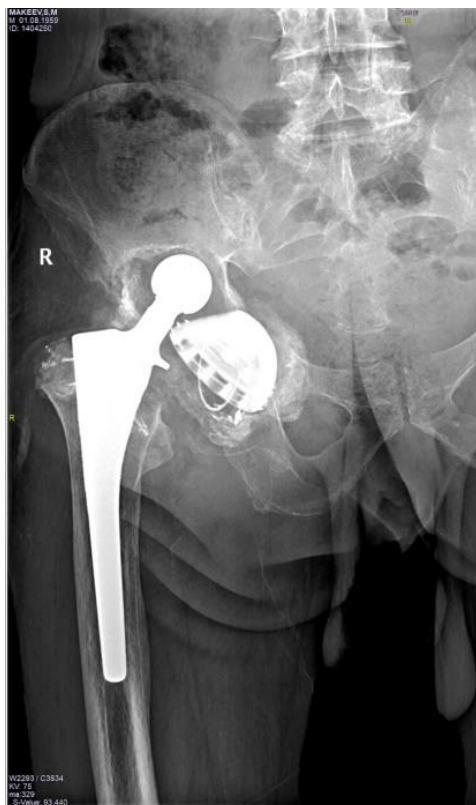


Рисунок 24 – Рентгенограмма правого тазобедренного сустава в переднезадней проекции при поступлении. Инфицированное расшатывание тазового компонента эндопротеза правого тазобедренного сустава, вывих бедренного компонента



Рисунок 25 – Обзорная рентгенограмма таза в переднезадней проекции при поступлении. Тотально замещенный правый тазобедренный сустав эндопротезом цементной фиксации. Тотально замещенный левый тазобедренный сустав эндопротезом ЭСИ

На фоне проводимой терапии отмечается ухудшение состояния пациента, подъем температуры тела – 38,8 °С, а по лабораторным анализам подъем СОЭ – 114 мм/ч, СРБ – 134,3 мг/л. В области послеоперационной раны наблюдается прогрессирование отека и гиперемии, расхождение краев раны. На основании полученных данных сделали вывод о неэффективности этиотропной антибактериальной терапии и выставили показание для проведения повторной санитизирующей ревизии. Проведено удаление спейсера, санация и забор биоптатов (рисунок 26).



Рисунок 26 – Рентгенограмма правого тазобедренного сустава. Состояние после удаления, инфицированного эндопротеза (спейсера)

При повторном бактериологическом исследовании вновь выделен *Enterobacter cloacae* с большой степенью роста – IV степень. Затем с помощью диско-диффузионного метода Кирби–Бауэра определили снижение чувствительности к назначенному на первом этапе антибиотику меропенему и появление промежуточной чувствительности к эртапенему (I) и отсутствие чувствительности выделенных *Enterobacter cloacae* ко всем антибиотикам: триметоприм-сульфаметоксазолу (R), ципрофлоксацину (R), левофлоксацину (R), цефотаксиму (R), цефтазидиму (R), цефепиму (R), азтреонаму (R), амикацину (R), имипенему (I), цефтолозану/тазобактаму (R), с учетом природной чувствительности к ним выделенного микроорганизма. На основании совокупности данных (анамнез заболевания, рецидивы ППИ, выявление резистентной формы возбудителя) принято решение о необходимости применения фаготерапии как варианта «последней линии спасения».

С помощью метода Аппельмана выполнили подбор бактериофагов. В данном примере пациенту подобрали таргетные бактериофаги EntbC_152, 4×10^7 БОЕ/мл. После подбора таргетных фагов в установленный дренаж на предыдущем этапе однократно ввели 10 мл раствора подобранных бактериофагов в область

эндопротеза, и пациент *per os* принимает 10 мл раствора подобранных бактериофагов перорально в течение трех суток.

Далее на 15 сутки выполняют контрольные клинические и лабораторные исследования. В данном примере по клиническим показателям – отсутствует отек и гиперемия в области операционной раны, послеоперационные швы состоятельны, отмечается улучшение общего состояния. По лабораторным показателям – температура тела – 36,8–36,6 °С, СОЭ – 59 мм/час, СРБ – 22,73 мг/л. На основании полученных данных сделан вывод об успешном проведении фаготерапии, достижении полного клинического купирования инфекционного процесса, что подтверждено клинико-лабораторными показателями и заживлением раны первичным натяжением.

Через 38 недель после данного лечения пациенту выполнено ревэндопротезирование правого тазобедренного сустава с использованием ревизионных компонентов и массивной костной пластикой «Депротекс» 40 г. Бактериологическое исследование полученных биоптатов при ревизионном протезировании отрицательное.

Контрольный осмотр: жалоб пациент не предъявляет. Отмечает отсутствие болевого синдрома, улучшение самочувствия. Пациент удовлетворен полученными результатами. Лабораторные показатели СОЭ – 26 мм/ч, СРБ – 10 мг/л, температура тела – 36,6 °С. Оценка болевого синдрома по шкале Harris 78 баллов. Контрольный рентген и послеоперационный рубец (рисунки 27, 28).

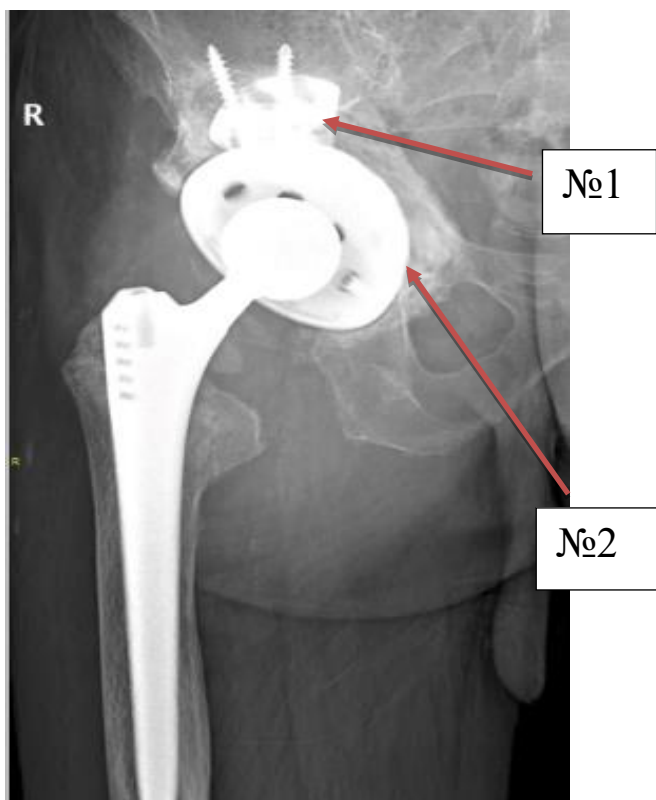


Рисунок 27 – Обзорная рентгенограмма таза в переднезадней проекции.

Рисунок 28 – Послеоперационный рубец

Контрольный рентген через 104 недели после реэндопротезирования (красной стрелкой № 2 указано расположение «Депротекс», красной стрелкой № 1 указан сферический аугмент 56/20 мм)

5.12 Выводы по главе 5

Итоговый анализ включал 19 пациентов, получавших фаготерапию в дополнение к стандартному лечению, и 20 пациентов группы сравнения.

Все пациенты группы исследования завершили 10-дневный курс локального введения индивидуально подобранного фага; нежелательные явления были умеренными и не требовали отмены лечения.

Рецидив к 104-й неделе зарегистрирован у 2 из 19 и 9 из 20 пациентов – 10,5% и 45,0% соответственно ($p=0,031$; ОР 0,23, 95% ДИ 0,06–0,95).

Безрецидивная сохранность имплантата составила 89% и 55%; ОР 0,17 (95% ДИ 0,04–0,81), log-rank $p=0,012$.

Благоприятный комбинированный исход достигнут у 89,5% и 55,0% пациентов ($p=0,031$; ОШ 6,61, 95% ДИ 1,08–74,24).

Результаты подтверждают перспективность комбинированного подхода, но требуют проверки в более крупном проспективном многоцентровом исследовании с заранее определенным протоколом и контролем смешивающих факторов.

Ретроспективная когорта определила клиническую проблему поздних и множественных рецидивов и показала значимость стафилококковой и полирезистентной микрофлоры.

Полногеномное секвенирование продемонстрировало, что часть повторных стафилококковых ППИ связана с филогенетически родственными штаммами, способными изменять набор детерминант резистентности.

В ходе проведения третьего этапа исследования установлено, что добавление индивидуально активного бактериофага к хирургической санации и этиотропной антибиотикотерапии для эрадикации возбудителя ППИ с приобретенными генами резистентности эффективно и обеспечивает безрецидивную выживаемость эндопротезов в 89% случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее диссертационное исследование выполнено в три этапа. Ретроспективный этап определил структуру и частоту поздних и многократных рецидивов ППИ, молекулярно-генетический – показал неоднородность повторного выделения *S. aureus*, а проспективный сравнительный этап исследования оценил результаты комбинированного лечения добавления индивидуально подобранного бактериофага к комплексному стандартному лечению ППИ. WGS в данной работе не являлось самостоятельной лабораторной целью. Его значение состояло в объяснении причинно-следственных связей развития отдельных повторных случаев ППИ, которые по результатам бактериологического исследования выглядели одинаково. Для нас было важно понять – это рецидив прежней инфекции или это новая самостоятельная форма ППИ, понимание различий формирует стратегию дальнейшего лечения.

Фаготерапия не противопоставлялась хирургии: все пациенты третьего этапа исследования проходили через санацию, с удалением компонентов эндопротеза, получали системную этиотропную терапию, а персональный индивидуально подобранный бактериофаг служил дополнительным локальным антимикробным фактором в расчете на синергизм с антибиотиками.

Купирование инфекции после удаления эндопротеза нельзя приравнивать к сохранению или реэндопротезированию сустава. В опубликованных сериях лечения ППИ критерии определения успеха неодинаковы и могут включать отсутствие повторной операции, отрицательные посевы, сохранение имплантата либо их комбинацию [16, 33, 56, 63, 77, 101]. Поэтому одна интегральная доля «успеха» без описания судьбы протеза способна скрывать клинически важные различия.

В ФГБУ «Новосибирский НИИТО им. Я.Л. Цивьяна» зарегистрированная частота ППИ составила 1,6% после первичного и 9,5% после ревизионного эндопротезирования ТБС. Эти значения соответствуют диапазону, описанному в

литературе для крупных ортопедических центров, и подтверждают рост инфекционного риска при ревизионном эндопротезировании [3, 71, 89, 127].

Выявленные различия ППИ после первичного и ревизионного эндопротезирования стали для нас значимым результатом. В ревизионной группе хроническая форма ППИ составляла 84,5%, более 90% пациентов начинали специализированное лечение позднее 6 недель от манифестации симптомов, а удаление эндопротеза с хирургической паузой применялось в 72,8% случаев. После первичного эндопротезирования соответствующие показатели были существенно ниже, а DAIR использовался почти у трети пациентов. Сходство групп по возрасту, полу, ИМТ и ASA показывает, что различия нельзя объяснить только общесоматическим статусом. Одновременно более высокий NNIS и большая длительность ревизионной операции подтверждают сложность лечения пациентов ревизионной когорты. Эти показатели не следует называть независимыми предикторами в рамках настоящего анализа, поскольку многомерная модель риска не строилась, а в выборку входили только пациенты с уже развившейся ППИ.

Полученные данные согласуются с современным представлением о необходимости отдельно регистрировать случаи ППИ после первичного и ревизионного эндопротезирования. Объединение этих пациентов в одну группу способно исказить частоту хронических форм, структуру возбудителей и результат конкретного эндопротезирования. Для клинической отчетности целесообразно указывать тип предшествующего эндопротезирования как обязательный стратификационный признак.

Полученное преобладание хронических форм ППИ после ревизионного эндопротезирования согласуется с современным пониманием ППИ как инфекции, течение которой определяется предшествующими операциями, состоянием тканей и продолжительностью симптомов. Действующие российские рекомендации также подчеркивают более высокий риск после ревизии и необходимость учитывать зрелость биопленки при выборе операции [1].

На наш взгляд, причиной частого развития хронических форм ППИ после ревизионного эндопротезирования является настороженность ортопедов к рискам развития ППИ после ревизионного протезирования. В результате настороженности оперирующие хирурги проводят пункции в области протеза перед операцией, берут биоптаты при проведении ревизии с последующим бактериологическим исследованием. На период ожидания результатов назначают антибактериальную терапию, а в некоторых случаях при получении отрицательных результатов, которые расценивают как ложноотрицательные, продолжают назначать антибиотикотерапию. Вероятно, эти условно профилактические курсы АБТ приводят к замедленному, «смазанному» развитию клинической картины ППИ, что проявляется в ее подостром течении и хронизации процесса.

При этом нельзя утверждать, что профилактическая или продолженная антибиотикотерапия сама по себе «переводит» острую инфекцию в хроническую. Ретроспективные данные допускают несколько объяснений: отсроченную диагностику, низковирулентный возбудитель (CoNS), подавление клинических проявлений на фоне антибиотикотерапии, организационную задержку госпитализации и изначально латентный процесс (о внутриклеточной персистенции инфекции). Эти механизмы должны обсуждаться как вероятные, а не как доказанная причинная связь.

Длительность симптомов является одним из основных факторов выбора между сохранением и удалением компонентов [71, 89, 127]. В настоящей когорте позднее начало специализированного лечения особенно часто наблюдалось после ревизионного эндопротезирования.

Результаты отдаленного наблюдения (54, 104 недели) продемонстрировали отдельную проблему. В первые 52 недели доля рецидивов после первичного и ревизионного эндопротезирования была сходной – 14,1% и 15,5%. Если бы анализ был завершен на этой точке, можно было бы сделать вывод об отсутствии существенного различия. Однако последующее наблюдение (до 104 недели) выявило еще 17 поздних ППИ в ревизионной группе и только 3 в первичной.

Итоговая частота пациентов с рецидивом ППИ достигла значимых различий – 32,0% против 15,6% ($p=0,002$).

Поздний рецидив ППИ не всегда является истинным рецидивом ППИ, возбудитель которого является прежним штаммом. Он может представлять новое гематогенное инфицирование, транслокацию бактерий из кишечника, реактивацию персистирующего микроорганизма либо проявление ранее невыявленной части полимикробного спектра возбудителей ППИ. Поэтому в работе иногда использован нейтральный клинический термин «повторная ППИ», а этиологическая интерпретация проводится только при наличии сопоставимых изолятов. Тем не менее для пациента и хирурга любое подтвержденное инфекционное событие – рецидив ППИ – означает повторную операцию, риск утраты имплантата и должно учитываться при оценке отдаленного результата.

Полученные данные обосновывают двухуровневую систему наблюдения. Точка 52 недели остается полезной для сравнения ближайших результатов и соответствует многим публикациям. Для пациентов после ревизионного эндопротезирования необходим дополнительный анализ не менее чем через 104 недели, по возможности более длительное наблюдение, например, до 5 лет, как у онкологических больных. При этом следует отдельно указывать первое событие ППИ и число последующих рецидивов: в настоящей работе два и более случаев ППИ отмечены у 45,5% пациентов с рецидивом после ревизионной операции и у 12,9% после первичной ($p<0,005$).

Различие между ранней и отсроченной (на 2-й год наблюдения) частотой рецидивов особенно выражено после ревизионного эндопротезирования. Такой результат подтверждает ограниченность годичной точки, но не означает, что любое событие после 52 недель является продолжением первичной инфекции. Долгосрочные серии наблюдений показывают постепенное снижение безрецидивной выживаемости даже после завершеного двухэтапного лечения, а часть поздних событий имеет уже гематогенное происхождение и должно регистрироваться как самостоятельная нозологическая единица [24].

Результаты лечения ППИ нельзя интерпретировать как прямой рейтинг операций: DAIR, одноэтапная ревизия, двухэтапное лечение и удаление эндопротеза применялись при различной длительности симптомов, разных возбудителях и неодинаковом состоянии тканей. Высокая доля успешного DAIR после первичного эндопротезирования отражает клинический отбор пациентов с ранней ППИ и сохранными компонентами; низкая доля успеха в небольшой ревизионной подгруппе демонстрирует противоположный контекст.

Стафилококки сохраняли ведущую роль в обеих клинических группах. *S. aureus* чаще выявлялся после первичного эндопротезирования, тогда как доля *S. epidermidis* существенно не различалась. После ревизионных операций возрастала представленность *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, других грамотрицательных микроорганизмов и смешанных ассоциаций. Это соответствует опубликованным данным о более сложном микробном пейзаже при повторных вмешательствах и длительной истории лечения [7, 62, 63, 122].

Рост доли грамотрицательных бактерий в структуре ППИ имеет непосредственное клиническое значение. Для части Enterobacterales и неферментирующих бактерий ограничен выбор пероральных биоактивных препаратов, а устойчивость к фторхинолонам снижает возможности длительной терапии. В исследовании *P. aeruginosa* и *E. faecalis* достоверно чаще встречались после ревизионного эндопротезирования (12,6% против 4,0% и 10,7% против 2,5%). Однако связь конкретного возбудителя с рецидивом не может считаться причинной без многомерного анализа, учитывающего дефекты, сроки, операцию и сопутствующие заболевания.

Смешанная инфекция встречалась в 4,5% и 10,7% случаев; точный критерий Фишера дал пограничное $p=0,051$. Это пример, когда направление различия клинически значимо, но формальное утверждение о достоверном межгрупповом различии было бы не совсем верным. Полимикробная ППИ может отражать длительное существование свища, повторные санации, нарушенную барьерную функцию тканей и последовательное доминирование разных компонентов

био пленки. Для ее анализа необходимо сохранять все значимые изоляты, а не только первый выделенный микроорганизм.

В повторных случаях ППИ изменение вида или фенотипического профиля отмечено примерно у половины пациентов в случаях при доступном сопоставлении результатов бактериологического исследования. При этом смена MSSA на MRSA или MSSE на MRSE не обязательно означает превращение чувствительного штамма в резистентный: возможно новое заражение другим штаммом того же вида либо селекция ранее существовавшей субпопуляции. Именно это ограничение рутинной микробиологии стало основанием для молекулярно-генетического этапа.

Рост доли грамотрицательных и смешанных инфекций после ревизионного эндопротезирования соответствует литературным данным о более сложной этиологической структуре повторных вмешательств. Грамотрицательная ППИ чаще ограничивает выбор пероральной биоактивной схемы, а полимикробная инфекция связана с нарушением мягкотканного барьера и повторными санациями [31, 102, 112].

Полногеномное секвенирование генома показало, что повторное выделение *S. aureus* может быть исследовано на уровне корового генома, а не только видовой принадлежности. У пациентов № 2, 5, 6 и 10 повторно выделенные штаммы были филогенетически родственными, что подтверждало реактивацию или длительную персистенцию одного штамма и соответствует понятию истинного рецидива ППИ. У пациента № 13 первичный изолят 399 относился к ST97, а поздний 3692 – к ST20 и представлял другой штамм. Сходство изолята 3692 с изолятом 419 другого пациента позволило предположить, но не доказать внутрибольничную циркуляцию.

Важным результатом стала динамика изменений генетических детерминант. Между последовательными изолятами обнаруживались приобретение и потеря генов, включая *aac(6')-aph(2'')*, связанный с устойчивостью к гентамицину и тобрамицину. Такие изменения подтверждают, что возбудитель в ходе длительного течения ППИ не является неизменным объектом. На него

воздействуют антибиотики, иммунная система, биопленка, горизонтальный перенос и конкуренция с другими микроорганизмами, что формирует мутационное давление и развитие мутаций в его геноме.

Наличие гена резистентности не всегда означало фенотипическую устойчивость к каждому препарату класса, а фенотипическая устойчивость могла сохраняться без известного маркера в использованной базе. Поэтому клинически опасно заменять антибиотикограмму WGS или ПЦР-панелью.

Для травматолога-ортопеда WGS наиболее полезно не как массовый скрининг каждого первичного случая, а как инструмент для уточнения этиологии при рецидиве или реинфекции повторной ППИ. Подтверждение тесного родства после нескольких санаций усиливает подозрение на сохраненный резервуар инфекции и может поддержать решение о более радикальной санации и удалении эндопротеза. Выявление неродственного штамма, напротив, требует оценки нового источника ППИ (транслокация из кишечника?) [17]. Однако окончательный выбор операции определяется стабильностью компонентов, состоянием тканей, сроком симптомов, соматическим риском и доступностью активной терапии, а не одной молекулярной генетической находкой.

WGS в настоящем исследовании уточнило клиническое содержание термина «тот же возбудитель». У четырех из пяти пациентов повторные изоляты были филогенетически родственными, тогда как у пациента № 13 одинаковая видовая идентификация скрывала смену ST97 на ST20. Одновременно выявленные приобретение и потеря генов показали, что родственный штамм не остается генетически неизменным.

Сходные исследования демонстрируют, что WGS полезно для установления генетического фона *S. aureus*, анализа предполагаемой внутрибольничной передачи и сопоставления кровяных и тканевых изолятов [85, 106, 121]. При этом они не подтверждают существование единственного геномного профиля, определяющего ППИ. Клинический исход нельзя прогнозировать только по клональному комплексу или наличию отдельного гена.

Расхождения между генотипической и фенотипической чувствительностью имеют практическое значение. Они показывают, что база известных детерминант не охватывает все механизмы, а наличие гена не всегда эквивалентно клинически значимой экспрессии. Поэтому WGS должно рассматриваться как дополнительная информация, а не как замена бактериологического исследования и антибиотикограммы [11, 55, 85, 86, 106, 108, 113].

Смена возбудителя при повторной ППИ усиливает аргумент в пользу повторного проведения бактериологического исследования перед каждым этапом. Нельзя продолжать прежнюю этиотропную схему или использовать ранее подобранный фаг без подтверждения актуального патогена.

Переход от WGS к третьему, проспективному этапу применения комбинированной терапии при лечении ППИ с большей долей вероятности надо понимать, как причинно-следственную связь между обнаружением мутации с обязательным назначением адъювантной фаготерапии. Потому что начавшиеся мутации с появлением генов резистентности будут только прогрессировать, и на этом фоне снижение эффективности антибиотикотерапии будет ожидаемым.

Метод полногеномного секвенирования не исследовал фагочувствительность и не устанавливал генетические показания к бактериофагу, но теоретически обосновывал его применение. WGS демонстрировало проявление внутриклеточной персистенции микроорганизмов, их внутрибольничную циркуляцию и появление в геноме бактерий генов резистентности, что с большей долей вероятности при повторных рецидивах сформирует панрезистентного возбудителя ППИ. Развитие резистентности у возбудителей ППИ на фоне длительного антибактериального лечения совместно с клиническими данными о множественных рецидивах и ограниченном результате повторных санаций обосновывало применение дополнительного антимикробного агента с иным механизмом действия, в частности бактериофага [11].

Бактериофаги способны специфически лизировать чувствительные бактериальные клетки и могут действовать в составе биопленки; вместе с тем их активность зависит от рецепторов конкретного штамма, титра, условий среды и

сочетания с антибиотиками [12, 19, 34, 41, 47, 48, 68, 100, 109, 114]. Поэтому в исследовании использован персонализированный подход: актуальный клинический изолят тестировали фагами из библиотеки, затем нарабатывали их и контролировали их действие *in vitro*. Отсутствие активного фага являлось реальным ограничением метода и одновременно определяло формирование группы сравнения.

Исследование проводилось у пациентов с хронической полирезистентной ППИ, то есть в ситуации, близкой к «терапии спасения». Международные рекомендации по практическому использованию фагов подчеркивают необходимость микробиологического подтверждения, контроля качества, фармаконадзора и сохранения стандартного лечения [109]. В настоящей работе фаг вводился локально после операции и не заменял адресную системную антибактериальную терапию. Такой дизайн соответствует текущему уровню доказательности и не создает ложного противопоставления между фагом и антибиотиком.

Персонализированный характер вмешательства принципиален. Из 35 пациентов, направленных на подбор, активный фаг отсутствовал у 14, а еще двое были исключены после смены возбудителя в период ожидания подбора фага. Эти факты показывают, что фаготерапия не является готовым универсальным препаратом: ее применимость зависит от библиотеки, текущего изолята и времени подготовки фага.

Таргетная активность фага и системная антибактериальная терапия решают разные задачи, но их сочетание потенциально позволяет воздействовать на разные субпопуляции бактерий, однако синергизм зависит от конкретной пары «фаг – антибиотик» и требует лабораторной оценки [25, 36, 43, 53, 74, 76, 92, 94, 116].

Систематические обзоры фаготерапии ППИ описывают преимущественно отдельные случаи и серии без контроля [20, 65, 123]. Поэтому наличие сравнительной группы является преимуществом нашего исследования.

В дальнейшем применение фагов обещает быть безопасным. Все 19 пациентов группы исследования завершили десятидневный курс фаготерапии.

Наиболее частой реакцией на введение фагов был озноб в первые дни лечения ППИ; у трех пациентов отмечалось кратковременное повышение артериального давления. Реакции были умеренными, обратимыми и не потребовали прекращения лечения. Тяжелых нежелательных явлений, анафилаксии и органной токсичности, связанных с введением препарата, не зарегистрировано.

Транзиторный рост СРБ на 3 ± 1 сутки в группе исследования не сопровождался устойчивым лабораторным ухудшением: к 14 ± 2 суткам значения сравнялись с группой сравнения. Однако ранняя динамика СРБ неспецифична и может отражать операционную травму, инфекцию и иммунный ответ на фаголизат. Для будущих исследований необходимы заранее определенные критерии нежелательных явлений, серийное измерение температуры и гемодинамики, регистрация лабораторных показателей и независимая оценка причинной связи. Контроль иммунологических реакций с образованием антител к фагам, вероятно, будет желательным.

Отсутствие тяжелых реакций в небольшой серии не означает полной безопасности, а наличие феномена лизогении должно исключать бесконтрольное применение фагов. Персонализированный препарат требует контроля стерильности, титра, эндотоксина для грамотрицательных фаговых систем, прослеживаемости серии и стандартизированного хранения. Эти организационные требования являются неотъемлемой частью клинического метода, а не лабораторной формальностью [12, 109].

Озноб в первые дни и кратковременное повышение артериального давления соответствуют типу реакций, описанных при введении фаговых препаратов, но их механизм в данной серии не установлен. Возможны реакция на бактериальный лизис, остаточные компоненты препарата, послеоперационное воспаление или сочетание факторов. Отсутствие отмены курса подтверждает переносимость протокола, но не позволяет исключить редкие осложнения.

Международный опыт подчеркивает, что безопасность определяется не только биологией фага, но и контролем производственного процесса. Титр, стерильность, эндотоксин, стабильность, отсутствие нежелательных генов и

прослеживаемость серии должны рассматриваться как часть клинического вмешательства [43, 51, 60, 67, 92, 93, 94, 97, 109, 110].

На основании полученных данных фаготерапию целесообразно рассматривать не как универсальное лечение любой ППИ, а как дополнительную опцию у тщательно отобранных пациентов. Как правило, это:

- пациенты с хронической или рецидивирующей ППИ,
- полирезистентным подтвержденным возбудителем,
- ограниченным выбором антибиотиков
- доступным индивидуально активным литическим фагом.

Обязательными остаются адекватная хирургическая санация, получение нескольких образцов (биоптатов), фенотипическая антибиотикограмма и мультидисциплинарное решение.

Рабочий алгоритм комбинированной фаготерапии состоит из следующих этапов:

- 1) подтверждение ППИ;
- 2) выделение актуального возбудителя;
- 3) оценку фенотипа (антибиотикограмма) полирезистентности;
- 4) скрининг фаговой библиотеки;
- 5) подготовку фагопрепарата с контролем качества;
- 6) проведение операции и назначения системной антибактериальной терапии;
- 7) локальное введение фага с регистрацией безопасности и длительный период наблюдения более 104 недель.

При смене возбудителя до начала курса ранее подобранный препарат не должен использоваться без повторной проверки активности.

WGS может быть включено в этот алгоритм не у каждого пациента, а при повторных рецидивах ППИ с сохраненными изолятами, подозрении на внутрибольничную передачу или несоответствии фенотипа и клинического течения. Результат геномного анализа может помочь классифицировать событие – (рецидив или новая ППИ) и обсудить радикальность операции, но не является

самостоятельным критерием назначения фага. Фагочувствительность определяется непосредственным тестированием актуального изолята.

В перспективе фаготерапию целесообразно оценивать в многоцентровом проспективном исследовании с заранее определенным первичным исходом, единым началом отсчета, стандартизированным хирургическим лечением и регистрацией антибиотикотерапии. При возможности следует использовать рандомизацию среди пациентов, для которых активный фаг уже найден, поскольку рандомизация до подбора препарата не решает проблему отсутствия фага. Важны отдельные анализы по возбудителям, операциям и способу введения.

Помимо рецидива необходимо изучать функциональные исходы, качество жизни, число операций, длительность госпитализации, стоимость лечения и сохранение активности фага. Это позволит определить не только микробиологическую реализуемость, но и реальную клиническую ценность метода для пациента и системы здравоохранения.

Перспективным является биобанк изолятов, выделенных как при первичной ППИ, так и при каждой повторной (рецидиве). Он позволит применять WGS не к случайно сохранившимся культурам, а проспективно, включая коагулазонегативные стафилококки, энтерококки и грамотрицательные бактерии. Геномные данные следует сопоставлять с фенотипической чувствительностью, биопленкообразованием и клиническими исходами, что позволит обоснованно применять комбинированную адъювантную фаготерапию при лечении ППИ.

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 обнаружены 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 нежелательными 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 отдельно фиксировать следующие критерии: перипротезная инфекция купирована или нет (хронический остеомиелит), эндопротез сохранен, удален, выполнено ли ревэндопротезирование 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. Адьювантную 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБТ – антибиотикотерапия

БОЕ – бляшкообразующие единицы

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

МПК – минимальная подавляющая концентрация

НЯ – нежелательное явление

ОШ – отношение шансов

ППИ – перипротезная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТБС – тазобедренный сустав

ARLG – Antibacterial Resistance Leadership Group – это сообщество по изучению антибиотикорезистентности

ASA – American Society of Anesthesiology

CoNS (Coagulase-Negative Staphylococci) – коагулазонегативные стафилококки

CoPS (Coagulase-Positive Staphylococci) – коагулазоположительные стафилококки

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

DTT (Difficult-To-Treat) – полирезистентные штаммы бактерий, трудно поддающиеся лечению

EBJIS (European Bone and Joint Infection Society) – Европейское общество по инфекции костей и суставов

GWAS (genome-wide association studies) – полногеномный поиск ассоциаций

MDR (Multi-Drug Resistant / МЛУ – мультирезистентные) – возбудители ППИ

MLST – мультилокусное сиквенс-типирование

MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк

MRSE – метициллин-резистентный эпидермальный стафилококк

MSIS (Musculoskeletal Infection Society) – стандартизированные критерии диагностики перипротезной инфекции сустава

MSSA – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк

MSSE – метициллин-чувствительный эпидермальный стафилококк

NGS (Next Generation Sequencing) – секвенирование нового поколения – группа современных методов исследования, которые позволяют с высокой скоростью и точностью «прочитать» нуклеотидную последовательность ДНК или РНК

SCCmec (Staphylococcal Cassette Chromosome mec) – стафилококковая кассетная хромосома mec

ST (sequence type) – секвенс-тип

WGS (Whole Genome Sequencing) – полногеномное секвенирование

XDR (Extensively Drug Resistant / ШЛУ – с широкой лекарственной устойчивостью) – возбудители ППИ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Божкова, С.А. Имплантат-ассоциированная инфекция в травматологии и ортопедии: краткое изложение клинических рекомендаций / С.А. Божкова, Р.М. Тихилов, В.А. Артюх [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2026. – Т. 32, № 2. – С. 157–188.
2. Божкова, С.А. Санирующий этап лечения пациентов с хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава: от чего зависит результат? / С.А. Божкова, Ю.В. Олейник, В.А. Артюх [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2024. – Т. 30, № 2. – С. 5–15.
3. Божкова, С.А. Экспериментальное обоснование комбинаций антимикробных препаратов для импрегнации костного цемента / С.А. Божкова, М.Ш. Гаджимагомедов, Е.М. Гордина [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2025. – Т. 31, № 1. – С. 76–84.
4. Ваганова, А.Н. Устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus* зоонозного происхождения – новая угроза здоровью населения / А.Н. Ваганова, С.В. Борисенко, А.М. Сокурова, В.Н. Вербов // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 122–133.
5. Гольник, В.Н. Лечение ранней парапротезной инфекции при эндопротезировании тазобедренного сустава / В.Н. Гольник, В.М. Прохоренко, В.В. Павлов // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – № 4(2). – С. 35–38.
6. Гордина, Е.М. Сравнительная оценка коммерческих наборов бактериофагов и перспективы их применения для лечения пациентов с ортопедической MRSA-инфекцией / Е.М. Гордина, А.Р. Касимова, С.А. Божкова, Л.Н. Смирнова // Гений ортопедии. – 2026. – Т. 32, № 2. – С. 197–204.
7. Гостев, В.В. Современные представления об устойчивости *Staphylococcus aureus* к β -лактамным антибиотикам / В.В. Гостев, О.Е. Пунченко, С.В. Сидоренко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 375–387.

8. Ермаков, А.М. Анализ микробного пейзажа у пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава / А.М. Ермаков, Н.А. Богданова, Е.Л. Матвеева, А.Г. Гасанова // Гений ортопедии. – 2025. – Т. 31, № 3. – С. 307–313.
9. Ермаков, А.М. Оценка эффективности двухэтапного хирургического лечения больных с перипротезной инфекцией коленного и тазобедренного суставов / А.М. Ермаков, Н.М. Ключин, Ю.В. Абабков [и др.] // Гений ортопедии. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 321–326.
10. Зубков, М.Н. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований / М.Н. Зубков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 143–154.
11. Кечин, А.А. Случаи развития повторной перипротезной инфекции *Staphylococcus aureus*: реинфекция или реактивация патогена? / А.А. Кечин, В.С. Боробова, Т.У. Шералиев [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2025. – Т. 31, № 2. – С. 18–32.
12. Ландышев, Н.Н. Обзор законодательства в области обращения персонализированных препаратов бактериофагов / Н.Н. Ландышев, Я.Г. Воронько, О.Ю. Тимошина [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 259–266.
13. Мурылев, В.Ю. Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава / В.Ю. Мурылев, Г.А. Куковенко, П.М. Елизаров [и др.] // Врач. – 2018. – № 3. – С. 17–22.
14. Олейник, Ю.В. Эффективность одноэтапного реэндопротезирования у пациентов с хронической перипротезной инфекцией тазобедренного сустава в зависимости от наличия или отсутствия относительных противопоказаний к данному вмешательству / Ю.В. Олейник, С.А. Божкова, В.А. Артюх [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2026. – Т. 32, № 2. – С. 31–43.
15. Павлов, В.В. Адьювантная фаготерапия при перипротезной инфекции: сравнительный анализ среднесрочных результатов лечения / В.В.

Павлов, Т.У. Шералиев, А.Г. Самохин [и др.] // Гений ортопедии. – 2026. – Т. 32, № 5.

16. 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.

17. Павлов, В.В. Транслокация клостридиальной инфекции как осложнение эндопротезирования тазобедренного сустава в раннем послеоперационном периоде / В.В. Павлов, Т.У. Шералиев, С.И. Кирилина, С.О. Кретьен // Травматология и ортопедия России. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 121–129.

18. Петухова, И.Н. Инфекции, связанные с образованием биопленок / И.Н. Петухова, Н.В. Дмитриева, З.В. Григорьевская [и др.] // Malignant Tumours. – 2019. – Т. 9, № 3s1. – С. 26–31.

19. Федоров, Е.А. Ближайшие результаты лечения стафилококковой перипротезной инфекции тазобедренного сустава с использованием комбинированной терапии антибиотиками и бактериофагами / Е.А. Федоров, С.О. Кретьен, А.Г. Самохин [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 50–63.

20. Шералиев, Т.У. Возможности фаготерапии при лечении перипротезной инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями: обзор литературы / Т.У. Шералиев, А.Г. Самохин, Б.Р. Таштанов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2024. – Т. 30, № 4. – С. 180–191.

21. Шералиев, Т.У. Ранняя глубокая перипротезная инфекция тазобедренного сустава одонтогенной этиологии / Т.У. Шералиев, В.В. Павлов, С.О. Кретьен [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 141–149.

22. Шубняков, И.И. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава – что нас ждет? / И.И. Шубняков, А.А. Корыткин, А.О. Денисов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2025. – Т. 31, № 2. – С. 132–152.

23. Abdraimova, N.K. Combination of bacteriophages and antibiotics as the most effective therapy against Staphylococcus aureus / N.K. Abdraimova, E.A.

Shitikov, R.B. Gorodnichev, M.A. Kornienko // *Medicine of Extreme Situations*. – 2023. – Vol. 25, № 4. – P. 39–47.

24. Abuelnour, M. Mid-term to long-term outcome and risk factors for failure of 158 hips with two-stage revision for periprosthetic hip joint infection / M. Abuelnour, C. McNamee, A.B. Rafi [et al.] // *Journal of Bone and Joint Infection*. – 2025. – Vol. 10. – P. 15–24.

25. Akanda, Z.Z. The rise of bacteriophage as a unique therapeutic platform in treating peri-prosthetic joint infections / Z.Z. Akanda, M. Taha, H. Abdelbary // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2018. – Vol. 36, № 4. – P. 1051–1060.

26. Beldman, M. If, when, and how to use rifampin in acute staphylococcal periprosthetic joint infections: a multicentre observational study / M. Beldman, C. Löwik, A. Soriano [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 73, № 9. – P. 1634–1641.

27. Bernard, L. Antibiotic therapy for 6 or 12 weeks for prosthetic joint infection / L. Bernard, C. Arvieux, B. Brunschweiler [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 21. – P. 1991–2001.

28. Bessems, L. Optimization of bacteriophage therapy for difficult-to-treat musculoskeletal infections: a bench-to-bedside perspective / L. Bessems, B. Chen, S. Uyttebroek [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2024. – Vol. 14. – P. 1434397.

29. Bolger, A.M. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data / A.M. Bolger, M. Lohse, B. Usadel // *Bioinformatics*. – 2014. – Vol. 30, № 15. – P. 2114–2120.

30. Bortolaia, V. ResFinder 4.0 for predictions of phenotypes from genotypes / V. Bortolaia, R.S. Kaas, E. Ruppe [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2020. – Vol. 75, № 12. – P. 3491–3500.

31. Bozhkova, S. Failure of the first step of two-stage revision due to polymicrobial prosthetic joint infection of the hip / S. Bozhkova, R. Tikhilov, D. Labutin [et al.] // *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 369–376.

32. Bozhkova, S.A. Clinical results of using a silver-containing preparation as part of an antimicrobial spacer in the treatment of periprosthetic hip joint infection / S.A. Bozhkova, M.Sh. Gadzhimagomedov, R.M. Tikhilov [et al.] // *Genij Ortopedii*. – 2024. – Vol. 30, № 6. – P. 822–830.
33. Bozhkova, S.A. Periprosthetic Knee and Hip Infection – Is It Possible to Compare Treatment Outcomes? / S.A. Bozhkova, P.M. Preobrazhensky, A.A. Kochish [et al.] // *Traumatology and Orthopedics of Russia*. – 2023. – Vol. 29, № 4. – P. 5–13.
34. Cano, E.J. Phage Therapy for Limb-threatening Prosthetic Knee *Klebsiella pneumoniae* Infection / E.J. Cano, K.M. Caflisch, P.L. Bollyky [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 73, № 1. – P. e144–e151.
35. Cesta, N. Application of phage therapy in a case of a chronic hip-prosthetic joint infection due to *Pseudomonas aeruginosa*: an Italian real-life experience and in vitro analysis / N. Cesta, M. Pini, T. Mulas [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 10, № 2. – P. ofad051.
36. Chan, B.K. Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa* / B.K. Chan, M. Siström, J.E. Wertz [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 26717.
37. Clausen, P.T.L.C. Rapid and precise alignment of raw reads against redundant databases with KMA / P.T.L.C. Clausen, F.M. Aarestrup, O. Lund // *BMC Bioinformatics*. – 2018. – Vol. 19. – P. 307.
38. Costerton, J.W. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections / J.W. Costerton, P.S. Stewart, E.P. Greenberg // *Science*. – 1999. – Vol. 284, № 5418. – P. 1318–1322.
39. Debbi, E.M. Changing the definition of treatment success alters treatment outcomes in periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis / E.M. Debbi, T. Khilnani, I. Gkiatas [et al.] // *Journal of Bone and Joint Infection*. – 2024. – Vol. 9, № 2. – P. 127–136.
40. Diaz-Ledezma, C. Success after treatment of periprosthetic joint infection: a Delphi-based international multidisciplinary consensus / C. Diaz-Ledezma, C.A.

Higuera, J. Parvizi // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2013. – Vol. 471, № 7. – P. 2374–2382.

41. Doub, J.B. Experience Using Adjuvant Bacteriophage Therapy for the Treatment of 10 Recalcitrant Periprosthetic Joint Infections: A Case Series / J.B. Doub, A.J. Johnson, S. Nandi [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 76, № 3. – P. e1463–e1466.

42. Doub, J.B. Salvage bacteriophage therapy for a chronic MRSA prosthetic joint infection / J.B. Doub, V.Y. Ng, A.J. Johnson [et al.] // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 241.

43. Doub, J.B. The stability of staphylococcal bacteriophages when mixed with different lavage solutions used in periprosthetic joint infections / J.B. Doub // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2024. – Vol. 42, № 3. – P. 555–559.

44. Edslev, S.M. Antibiotic resistance and population structure of *Staphylococcus epidermidis* from prosthetic joint infections in Sweden and France / S.M. Edslev, F. Laurent, E. Månsson [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2025. – Vol. 80, № 7. – P. 2007–2015.

45. Fedorov, E. Short-term outcomes of phage-antibiotic combination treatment in patients with periprosthetic hip joint infection / E. Fedorov, A. Samokhin, Y. Kozlova [et al.] // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. 499.

46. Ferry, T. Phage therapy as adjuvant to conservative surgery and antibiotics to salvage patients with relapsing *Staphylococcus aureus* prosthetic knee infection / T. Ferry, C. Kolenda, C. Batailler [et al.] // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 7. – P. 570572.

47. Ferry, T. Salvage Debridement, Antibiotics and Implant Retention with Local Injection of a Selected Cocktail of Bacteriophages / T. Ferry, G. Leboucher, C. Fevre [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 5, № 11. – P. ofy269.

48. Ferry, T. The Potential Innovative Use of Bacteriophages Within the DAC Hydrogel to Treat Megaprosthesis Infection / T. Ferry, C. Batailler, C. Petitjean [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 342.

49. Fillingham, Y.A. Definition of Successful Infection Management and Guidelines for Reporting of Outcomes After Surgical Treatment of Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society (MSIS) / Y.A. Fillingham, C.J. Della Valle, L.I. Suleiman [et al.] // *Journal of Bone and Joint Surgery American Volume*. – 2019. – Vol. 101, № 14. – P. e69.
50. Genevière, J. A systematic review of phage therapy applied to bone and joint infections: an analysis of success rates, treatment modalities and safety / J. Genevière, S. McCallin, A. Huttner [et al.] // *EFORT Open Reviews*. – 2021. – Vol. 6, № 12. – P. 1148–1156.
51. Gordillo Altamirano, F.L. Phage therapy in the postantibiotic era / F.L. Gordillo Altamirano, J.J. Barr // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. e00066-18.
52. Goud, A.L. Reinfection rates after one- and two-stage revision surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis / A.L. Goud, N.I. Harlianto, S. Ezzafzafi [et al.] // *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. – 2023. – Vol. 143, № 2. – P. 829–838.
53. Gu Liu, C. Phage-antibiotic synergy is driven by a unique combination of antibacterial mechanism of action and stoichiometry / C. Gu Liu, S.I. Green, L. Min [et al.] // *mBio*. – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. e01462-20.
54. Haeberle, A.L. Genotypic and phenotypic characterization of *Enterococcus faecalis* isolates from periprosthetic joint infections / A.L. Haeberle, K.E. Greenwood-Quaintance, S. Zar [et al.] // *Microbiology Spectrum*. – 2024. – Vol. 12. – P. e00565-24.
55. Hao, L. Direct detection of pathogens in periprosthetic joint infection by metagenomic next-generation sequencing / L. Hao, J. Zhang, M. Wang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – P. 7372.
56. Hartman, C.W. Predictors of Reinfection in Prosthetic Joint Infections Following Two-Stage Reimplantation / C.W. Hartman, E.C. Daubach, B.T. Richard [et al.] // *Journal of Arthroplasty*. – 2022. – Vol. 37, № 7S. – P. S674–S677.
57. Hutchins, C. Genomic analysis of a rare recurrent *Listeria monocytogenes* prosthetic joint infection indicates a protected niche within biofilm on prosthetic

materials / C. Hutchins, L. Sayavedra, M. Diaz [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – P. 21864.

58. Ito, T. Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements / T. Ito, K. Hiramatsu, D.C. Oliveira [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2009. – Vol. 53, № 12. – P. 4961–4967.

59. Jacobs, M.M.J. One- versus two-stage septic hip and knee revision surgery: a comparative cohort outcome study with short- to mid-term follow-up / M.M.J. Jacobs, P.J.C. Heesterbeek, K. Veerman, J.H.M. Goosen // Journal of Bone and Joint Infection. – 2025. – Vol. 10. – P. 185–192.

60. Jault, P. 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 / P. Jault, T. Leclerc, S. Jennes [et al.] // Lancet Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 35–45.

61. Kadri, S.S. Difficult-to-treat resistance in gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents / S.S. Kadri, J. Adjemian, Y.L. Lai [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 67, № 12. – P. 1803–1814.

62. Kalbian, I.L. Treatment Outcomes and Attrition in Gram-Negative Periprosthetic Joint Infection / I.L. Kalbian, K. Goswami, T.L. Tan [et al.] // Journal of Arthroplasty. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 849–854.

63. Kasimova, A.R. Twelve-Year Dynamics of Leading Pathogens Spectrum Causing Orthopedic Infection: A Retrospective Study / A.R. Kasimova, O.S. Tufanova, E.M. Gordina [et al.] // Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2024. – Vol. 30, № 1. – P. 66–75.

64. Kechin, A. An inexpensive, simple and effective method of genome DNA fragmentation for NGS libraries / A. Kechin, D. Boldyreva, V. Borobova [et al.] // Journal of Biochemistry. – 2021. – Vol. 170, № 5. – P. 675–681.

65. Khalifa, A.A. The promising role of bacteriophage therapy in managing total hip and knee arthroplasty related periprosthetic joint infection: a systematic review

/ A.A. Khalifa, S.M. Hussien // Journal of Experimental Orthopaedics. – 2023. – Vol. 10. – P. 18.

66. Kildow, B.J. Long Term Results of Two-Stage Revision for Chronic Periprosthetic Hip Infection: A Multicenter Study / B.J. Kildow, B.D. Springer, T.S. Brown [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. 1657.

67. Kortright, K.E. Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria / K.E. Kortright, B.K. Chan, J.L. Koff, P.E. Turner // Cell Host and Microbe. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 219–232.

68. Kovacs, C.J. Disruption of Biofilm by Bacteriophages in Clinically Relevant Settings / C.J. Kovacs, E.M. Rapp, S.M. McKenzie [et al.] // Military Medicine. – 2023. – P. usad385.

69. Larsen, M.V. Multilocus sequence typing of total-genome-sequenced bacteria / M.V. Larsen, S. Cosentino, S. Rasmussen [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2012. – Vol. 50, № 4. – P. 1355–1361.

70. Lewis, K. Persister cells / K. Lewis // Annual Review of Microbiology. – 2010. – Vol. 64. – P. 357–372.

71. Li, C. Management of Periprosthetic Joint Infection / C. Li, N. Renz, A. Trampuz // Hip Pelvis. – 2018. – Vol. 30, № 3. – P. 138–146.

72. Liew-Littorin, C. Genomic characterization and clinical evaluation of prosthetic joint infections caused by *Cutibacterium acnes* / C. Liew-Littorin, S. Davidsson, Å. Nilsson-Augustinsson [et al.] // Microbiology Spectrum. – 2024. – Vol. 12. – P. e00303-24.

73. Łusiak-Szelachowska, M. Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far / M. Łusiak-Szelachowska, R. Międzybrodzki, Z. Drulis-Kawa [et al.] // Journal of Biomedical Science. – 2022. – Vol. 29. – P. 23.

74. Ly-Chatain, M.H. The factors affecting effectiveness of treatment in phages therapy / M.H. Ly-Chatain // Frontiers in Microbiology. – 2014. – Vol. 5. – P. 51.

75. Magiorakos, A.P. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions / A.P. Magiorakos, A. Srinivasan, R.B. Carey [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 268–281.

76. Mah, T.F. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents / T.F. Mah, G.A. O'Toole // *Trends in Microbiology*. – 2001. – Vol. 9, № 1. – P. 34–39.

77. Malyuchenko, L.I. Treating Periprosthetic Joint Infection With Silver-Impregnated Carbon-Coated Spacers: Mid-Term Outcomes / L.I. Malyuchenko, N.S. Nikolaev, V.V. Yakovlev, E.V. Preobrazhenskaya // *Traumatology and Orthopedics of Russia*. – 2023. – Vol. 29, № 4. – P. 14–23.

78. Månsson, E. Comparative genomics of *Staphylococcus epidermidis* from prosthetic-joint infections and nares highlights genetic traits associated with antimicrobial resistance, not virulence / E. Månsson, T. Bech Johannesen, Å. Nilsson-Augustinsson [et al.] // *Microbial Genomics*. – 2021. – Vol. 7, № 2. – P. 000504.

79. McNally, M. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection: a practical guide for clinicians / M. McNally, R. Sousa, M. Wouthuyzen-Bakker [et al.] // *Bone Joint Journal*. – 2021. – Vol. 103-B, № 1. – P. 18–25.

80. Meléndez-Carmona, M.Á. Genomic profile of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolates from prosthetic joint infections: The search for molecular fingerprints / M.Á. Meléndez-Carmona, M.C. Martín-Higuera, R. Recio [et al.] // *Virulence*. – 2026. – Vol. 17, № 1. – P. 2613491.

81. Morozova, V. Lytic bacteriophage PM16 specific for *Proteus mirabilis*: a novel member of the genus Phikmvvirus / V. Morozova, Y. Kozlova, E. Shedko [et al.] // *Archives of Virology*. – 2016. – Vol. 161, № 9. – P. 2457–2472.

82. Muñoz-Gallego, I. Microbiological and Molecular Features Associated with Persistent and Relapsing *Staphylococcus aureus* Prosthetic Joint Infection / I. Muñoz-Gallego, E. Viedma, J. Esteban [et al.] // *Antibiotics (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, № 8. – P. 1119.

83. Nabal Díaz, S.G. New definitions of susceptibility categories EUCAST 2019: clinical application / S.G. Nabal Díaz, O. Algara Robles, J.M. García-Lechuz Moya // *Revista Española de Quimioterapia*. – 2022. – Vol. 35, Suppl. 3. – P. 84–88.

84. Neuts, A.S. Bacteriophage therapy cures a recurrent *Enterococcus faecalis* infected total hip arthroplasty? A case report / A.S. Neuts, H.J. Berkhout, A. Hartog, J.H.M. Goosen // *Acta Orthopaedica*. – 2021. – Vol. 92, № 6. – P. 678–680.

85. Noone, J.C. Molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* associated prosthetic joint infections after hip fractures treated with hemiarthroplasty: a retrospective genome-wide association study / J.C. Noone, M. Stegger, B. Lilje [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – P. 16553.

86. Olearo, F. Diagnostic accuracy of 16S rDNA PCR, multiplex PCR and metagenomic next-generation sequencing in periprosthetic joint infections: a systematic review and meta-analysis / F. Olearo, S. El Zein, M.E. Portillo [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2025. – Vol. 31, № 7. – P. 1115–1125.

87. Onsea, J. Bacteriophage Application for Difficult-To-Treat Musculoskeletal Infections: Development of a Standardized Multidisciplinary Treatment Protocol / J. Onsea, P. Soentjens, S. Djebara [et al.] // *Viruses*. – 2019. – Vol. 11, № 10. – P. 891.

88. Onsea, J. Bacteriophage therapy for difficult-to-treat infections: The implementation of a multidisciplinary phage task force (the PHAGEFORCE study protocol) / J. Onsea, S. Uyttebroek, B. Chen [et al.] // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13, № 8. – P. 1543.

89. Osmon, D.R. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America / D.R. Osmon, E.F. Berbari, A.R. Berendt [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 56, № 1. – P. e1–e25.

90. Overbeek, R. The SEED and the Rapid Annotation of microbial genomes using Subsystems Technology / R. Overbeek, R. Olson, G.D. Pusch [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2014. – Vol. 42. – P. D206–D214.

91. Parvizi, J. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria / J. Parvizi, T.L. Tan, K. Goswami [et al.] // *Journal of Arthroplasty*. – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 1309–1314.e2.
92. Patey, O. Clinical indications and compassionate use of phage therapy: personal experience and literature review with a focus on osteoarticular infections / O. Patey, S. McCallin, H. Mazure [et al.] // *Viruses*. – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 18.
93. Pirnay, J.P. Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products / J.P. Pirnay, B.G. Blasdel, L. Bretaudeau [et al.] // *Pharmaceutical Research*. – 2015. – Vol. 32, № 7. – P. 2173–2179.
94. Pirnay, J.P. The magistral phage / J.P. Pirnay, G. Verbeken, P.J. Ceysens [et al.] // *Viruses*. – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. 64.
95. Piuze, N.S. Periprosthetic joint infection and immunity: current understanding of host–microbe interplay / N.S. Piuze, A.K. Klika, Q. Lu [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2024. – Vol. 42, № 1. – P. 7–20.
96. Price, M.N. FastTree 2 – approximately maximum-likelihood trees for large alignments / M.N. Price, P.S. Dehal, A.P. Arkin // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 3. – P. e9490.
97. Principi, N. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections / N. Principi, E. Silvestri, S. Esposito // *Frontiers in Pharmacology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 513.
98. Prjibelski, A. Using SPAdes De Novo Assembler / A. Prjibelski, D. Antipov, D. Meleshko [et al.] // *Current Protocols in Bioinformatics*. – 2020. – Vol. 70, № 1. – P. e102.
99. Qin, Y. Comparative reinfection rate of one-stage versus two-stage revision in the management of periprosthetic joint infection following total hip arthroplasty: a meta-analysis / Y. Qin, Z. Liu, L. Li [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2024. – Vol. 25. – P. 1056.
100. Ramirez-Sanchez, C. Successful Treatment of Staphylococcus aureus Prosthetic Joint Infection with Bacteriophage Therapy / C. Ramirez-Sanchez, F. Gonzales, M. Buckley [et al.] // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 1182.

101. Renz, N. Outcome and Failure Analysis of 132 Episodes of Hematogenous Periprosthetic Joint Infections / N. Renz, A. Trampuz, C. Perka, A. Rakow // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 9, № 4. – P. ofac094.

102. Rodríguez-Pardo, D. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study / D. Rodríguez-Pardo, C. Pigrau, J. Lora-Tamayo [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2014. – Vol. 20, № 11. – P. O911–O919.

103. Rozhkov, N.I. Analysis of the economic and clinical effectiveness of one- and two-stage revisions in the treatment of periprosthetic hip infection / N.I. Rozhkov, A.M. Ermakov, A.V. Burtsev [et al.] // *Genij Ortopedii*. – 2022. – Vol. 28, № 6. – P. 842–851.

104. Salman, L.A. Success rate of single versus multiple debridement, antibiotics, and implant retention in hip and knee periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis / L.A. Salman, S.B. Altahtamouni, H. Khatkar [et al.] // *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. – 2024. – Vol. 34, № 8. – P. 3859–3872.

105. Sigmund, I.K. Debridement, antimicrobial therapy, and implant retention (DAIR) as curative strategy for acute periprosthetic hip and knee infections: a position paper of the European Bone and Joint Infection Society / I.K. Sigmund, T. Ferry, R. Sousa [et al.] // *Journal of Bone and Joint Infection*. – 2025. – Vol. 10. – P. 101–138.

106. Söderquist, B. Staphylococcus aureus from prosthetic joint infections and blood cultures display the same genetic background / B. Söderquist, P. Wildeman, M. Stegger, B. Stenmark // *APMIS*. – 2025. – Vol. 133, № 7. – P. e70038.

107. Solovyeva, M. Visible-Light-Driven Degradation of Biological Contaminants on the Surface of Textile Fabric Modified with TiO₂-N Photocatalyst / M. Solovyeva, E. Zhuravlev, Y. Kozlova [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 15. – P. 1–22.

108. Su, S. Higher diagnostic value of next-generation sequencing than culture for periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis / S. Su, R.

Wang, R. Zhou [et al.] // *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. – 2024. – Vol. 32, № 9. – P. 2277–2289.

109. Suh, G.A. Considerations for the Use of Phage Therapy in Clinical Practice / G.A. Suh, T.P. Lodise, P.D. Tamma [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2022. – Vol. 66, № 3. – P. e02071-21.

110. Sulakvelidze, A. Bacteriophage therapy / A. Sulakvelidze, Z. Alavidze, J.G. Morris Jr. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2001. – Vol. 45, № 3. – P. 649–659.

111. Sun, Y. Prognosis after one- and two-stage revision surgery for periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis / Y. Sun, M. Liu, D. Xiao [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery (Hong Kong)*. – 2025. – Vol. 33, № 1. – P. 1022.

112. Tan, T.L. Polymicrobial periprosthetic joint infections: outcome of treatment and identification of risk factors / T.L. Tan, M.M. Kheir, D.D. Tan, J. Parvizi // *Journal of Bone and Joint Surgery American Volume*. – 2016. – Vol. 98, № 24. – P. 2082–2088.

113. Tande, A.J. Prosthetic joint infection / A.J. Tande, R. Patel // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2014. – Vol. 27, № 2. – P. 302–345.

114. Tkhilaishvili, T. Bacteriophages as Adjuvant to Antibiotics for Periprosthetic Joint Infection Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* / T. Tkhilaishvili, T. Winkler, M. Müller [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2020. – Vol. 64, № 1. – P. e00924-19.

115. Tornero, E. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with debridement, implant retention and antibiotics / E. Tornero, L. Morata, J.C. Martínez-Pastor [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 786.e9–786.e17.

116. Totten, K.M.C. Phage activity against planktonic and biofilm *Staphylococcus aureus* periprosthetic joint infection isolates / K.M.C. Totten, R. Patel // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2022. – Vol. 66, № 1. – P. e01879-21.

117. Trobos, M. Genomics of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* from Periprosthetic Joint Infections and Correlation to Clinical Outcome / M. Trobos, R. Firdaus, K. Svensson Malchau [et al.] // *Microbiology Spectrum*. – 2022. – Vol. 10, № 4. – P. e02181-21.

118. Wang, Q. Two-Stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection: The Rate and Reason for the Attrition After the First Stage / Q. Wang, K. Goswami, F.C. Kuo [et al.] // *Journal of Arthroplasty*. – 2019. – Vol. 34, № 11. – P. 2749–2756.

119. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2024.

120. Widerström, M. Heterogeneity of *Staphylococcus epidermidis* in prosthetic joint infections: time to reevaluate microbiological criteria? / M. Widerström, M. Stegger, A. Johansson [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 41, № 1. – P. 87–97.

121. Wildeman, P. Genomic characterization and outcome of prosthetic joint infections caused by *Staphylococcus aureus* / P. Wildeman, S. Tevell, C. Eriksson [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – P. 5938.

122. Wimmer, M.D. Difficult-to-treat pathogens significantly reduce infection resolution in periprosthetic joint infections / M.D. Wimmer, G.T.R. Hischebeth, T.M. Randau [et al.] // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2020. – Vol. 98, № 2. – P. 115114.

123. Yang, S. Bacteriophage therapy as an innovative strategy for the treatment of periprosthetic joint infection: a systematic review / S. Yang, A. Abu Mukh, E. Abdelatif [et al.] // *International Orthopaedics*. – 2024. – Vol. 48, № 11. – P. 2809–2825.

124. Young, J. Bacteriophage therapy and current delivery strategies for orthopedic infections: a scoping review / J. Young, S.W. Lee, M.J. Shariyate [et al.] // *Journal of Infection*. – 2024. – Vol. 88, № 3. – P. 106125.

125. Zimmerli, W. Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection / W. Zimmerli // *Journal of Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 276, № 2. – P. 111–119.
126. Zimmerli, W. Orthopaedic biofilm infections / W. Zimmerli, P. Sendi // *APMIS*. – 2017. – Vol. 125, № 4. – P. 353–364.
127. Zimmerli, W. Prosthetic-joint infections / W. Zimmerli, A. Trampuz, P.E. Ochsner // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351, № 16. – P. 1645–1654.
128. Zmistowski, B. Recurrent periprosthetic joint infection: persistent or new infection? / B. Zmistowski, M.W. Tetreault, P. Alijanipour [et al.] // *Journal of Arthroplasty*. – 2013. – Vol. 28, № 9. – P. 1486–1489.
129. Zmistowski, B.M. Recurrent Periprosthetic Joint Infection After Irrigation and Debridement With Component Retention Is Most Often Due to Identical Organisms / B.M. Zmistowski, J. Manrique, R. Patel, A.F. Chen // *Journal of Arthroplasty*. – 2016. – Vol. 31, № 9 Suppl. – P. 148–151.
130. Кавалерский Г.М. Ревизионная хирургия тазобедренного сустава: Роль индивидуальных артикулирующих спейсеров. Г.М. Кавалерский, В.Ю. Мурылев, Я.А. Рукин [и др.] // *Кафедра травматологии и ортопедии*. – 2014. – № 4. – С. 4-8.
131. Мурылев В. Ю. Алгоритм первого этапа лечения поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава / В. Ю. Мурылев, Г. А. Куковенко, Я.А. Рукин [и др.] // *Травматология и ортопедия России*. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 95-104.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

КЛАССИФИКАЦИЯ ФИЗИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ
AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGY CLASSIFICATION (ASA)
(SAKLAD, 1940)

- ASA Class I – Здоровый пациент.
- ASA Class II – Контролируемые сопутствующие заболевания.
- ASA Class III – Сопутствующие заболевания с выраженными системными нарушениями.
- ASA Class IV – Плохо контролируемое физическое состояние.
- ASA Class V – Критическое состояние.
- ASA Class VI – Смерть мозга.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Критерии диагностики ППИ MSIS (Parvizi, 2011)

Основные	Дополнительные
Свищевой ход сообщающийся с эндопротезом	Повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), и концентрация С-реактивного белка в крови
Патогенный микроорганизм, выделенный путем посева, по крайней мере из двух отдельных образцов ткани или жидкости, полученных из пораженного протезного сустава	Повышенное количество синовиальных лейкоцитов
	Повышенный процент синовиальных нейтрофилов (PMN%)
	Наличие гноя в пораженном суставе
	Выделение микроорганизма в одной культуре перипротезной ткани или жидкости
	Более пяти нейтрофилов в поле высокого увеличения (x400), наблюдаемых при гистологическом анализе перипротезной ткани

ПРИЛОЖЕНИЕ В

КЛАССИФИКАЦИЯ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРОТЕЗИРОВАННЫХ СЕГМЕНТОВ КОНЕЧНОСТЕЙ ПО W.G. PAPROSKY (1994)

Для вертлужной впадины:

- тип I – аналогичен первичной артропластике;
- тип II – зона остеолиза увеличивается, кольцо вертлужной впадины вытягивается вверх, но передняя и задняя колонны остаются интактными;
 - тип II А начальными признаками миграции вертлужного компонента вверх, но не более 3 см выше линии, проведенной через вершину запирающего отверстия, или 2 см выше нормального центра ротации тазобедренного сустава.
 - тип II В отличается от предыдущего большей вытянутостью кольца вертлужной впадины вверх (на месте полусферы образуется эллипс). Смещение чашки вверх достигает 3 см и приводит к частичному разрушению крыши вертлужной впадины. Передняя и задняя колонны не повреждены;
 - тип II С Вертлужный компонент мигрирует медиально и немного вверх, подобно тому, что наблюдается при типе 2А, несколько не переходя порог 3 см выше линии запирающего отверстия. Медиальное смещение выражено, образуя дефект внутренней стенки вертлужной впадины, разрушение «фигуры слезы»;
- III тип отличается от предыдущего значительным прогрессированием остеолиза и массивным разрушением костного вещества. Крыша вертлужной впадины становится не опорной, и поскольку остеолиз распространяется на переднюю и заднюю колонны, они также теряют свою способность удерживать имплантат. При этом типе дефекта происходит тяжелое разрушение вертлужной впадины;
 - тип III А отличается преимущественным разрушением крыши вертлужной впадины со смещением вертлужного компонента на 3 см выше линии запирающего отверстия или на 2 см выше уровня нормального центра ротации

тазобедренного сустава. Лизис «фигуры слезы» имеет среднюю степень с поражением всего наружного края. Степень разрушения седалищной кости остается на уровне легкой – средней с остеоллизом на протяжении менее 15 мм от верхнего края запирающего отверстия. Вертлужный компонент мигрирует больше вверх, чем медиально;

- тип III В представляет массивный дефект с полной потерей опоры всех структур вертлужной впадины. Как и в предыдущем случае, разрушается крыша вертлужной впадины, и имплантат смещается на 3 см выше верхнего края запирающего отверстия. Кроме того, наблюдается и смещение чашки вовнутрь в полость малого таза с захождением ее за линию Келера и полной облитерацией внутреннего отдела «фигуры слезы». Задняя колонна также имеет признаки повреждения и теряет свою опороспособность. Рентгенологически это проявляется распространением зоны остеолиза ниже 15 мм от верхнего края запирающего отверстия. Таким образом, при этом типе поражаются крыша вертлужной впадины, обе колонны и дно. Менее 40% костной ткани сохраняет свою способность фиксировать вертлужный компонент с пористым покрытием;

Для бедренной кости:

- I тип – минимальная потеря губчатой кости в области метаэпифиза бедра с интактной кортикальной и губчатой костью диафиза бедра;
- II тип – значительная потеря губчатой кости в области метаэпифиза бедра, кортикальная и губчатая кость диафиза бедра интактна;
- III А тип – значительный дефицит губчатой и кортикальной кости в области метаэпифиза, дефицит губчатой и кортикальной костной ткани диафиза бедра с сохранением более 4 см интактной кости в области перешейка;
- III В тип – значительный дефицит губчатой и кортикальной кости в области метаэпифиза, дефицит губчатой и кортикальной костной ткани диафиза бедра с сохранением менее 4 см интактной кости в области перешейка;
- IV тип – обширные метафизарные и диафизарные разрушения костной ткани с нарушением оси бедра и расширением бедренного канала.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица Г.1 – Классификация перипротезной инфекции по Zimmerli W. (2014) с дополнениями Li и соавт. (2018)

Характеристики		Тип перипротезной инфекции	
Патогенез	Послеоперационная (<90 сут. после операции)	Острая <4 недель после операции (ранняя)	Хроническая >4 недель после операции (отсроченная, низко-вирулентная)
	Гематогенная (>90 сут. после операции)	Острая <3 недель с момента манифестации симптомов	Хроническая >3 недель с момента манифестации симптомов
Зрелость биопленки		Острая незрелая	Хроническая зрелая
Хирургическое лечение		Острая Санация инфекционного очага с заменой всех мобильных и сохранением фиксированных компонентов эндопротеза	Хроническая Полное удаление эндопротеза (одно-, двух- или многоэтапная замена)