



## Возможности фаготерапии при лечении перипротезной инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями: обзор литературы

Т.У. Шералиев, А.Г. Самохин, Б.Р. Таштанов, А.А. Корыткин, В.В. Павлов

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна»  
Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

### Реферат

**Введение.** Одной из основных и наиболее затратных проблем эндопротезирования крупных суставов с социально значимыми потерями является перипротезная инфекция (ППИ). Особую значимость, сопровождаемую худшими результатами лечения, представляет собой ППИ, вызванная резистентными к антибиотикам возбудителями. В настоящее время, когда антибиотико-резистентные патогены быстро распространяются, в частности в медицинских организациях, исследователи находятся в постоянном поиске альтернативных методов лечения тяжелых случаев ППИ, вызванных резистентными и полирезистентными возбудителями. Одним из таких методов может стать фаготерапия.

**Целью обзора** было проанализировать применение персонализированных бактериофагов в ходе лечения перипротезной инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями, при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей.

**Материал и методы.** Проведен поиск в электронных базах данных eLIBRARY, PubMed, Google Scholar и Scopus глубиной 20 лет — с 2003 по 2023 г.

**Результаты.** В ходе поиска было обнаружено 1482 публикации, удовлетворяющих цели настоящего обзора литературы. Непосредственно в обзор литературы с учетом принятых авторами критериев включения/невключения, было включено 12 исследований, в которых описано 45 случаев применения бактериофагов при лечении ППИ тазобедренного и коленного суставов, вызванных полирезистентными возбудителями. Полное купирование инфекционного процесса без рецидивов отмечено в 42 случаях (89,4%), рецидив был зафиксирован только в 5 случаях (10,6%).

**Заключение.** Проведенный анализ литературных источников подтверждает факт безопасности и эффективности комбинированной терапии антибактериальными препаратами и персонализированными фагами как адъювантной терапии. Бактериофаготерапия представляет собой перспективное направление в борьбе с резистентными возбудителями перипротезной инфекции, а ее комбинация с антибиотиками позволяет значительно повысить эффективность терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, за счет синергии этих двух классов препаратов.

**Ключевые слова:** перипротезная инфекция, полирезистентные возбудители, антибиотикорезистентность, бактериофаг, фаготерапия, комбинированная терапия фагами и антибиотиками.

**Для цитирования:** Шералиев Т.У., Самохин А.Г., Таштанов Б.Р., Корыткин А.А., Павлов В.В. Возможности фаготерапии при лечении перипротезной инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями: обзор литературы. *Травматология и ортопедия России*. 2024;30(4):180-191. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17563>.

Шералиев Таалайбек Усеналиевич; e-mail: sheraliev.taalai@mail.ru

Рукопись получена: 02.06.2024. Рукопись одобрена: 22.10.2024. Статья опубликована: 06.12.2024.

© Шералиев Т.У., Самохин А.Г., Таштанов Б.Р., Корыткин А.А., Павлов В.В., 2024



## The Potential Utility of Phage Therapy in the Treatment of Periprosthetic Infection Caused by Multidrug-Resistant Pathogens: A Review

Taalaibek U. Sheraliev, Alexander G. Samokhin, Baikozho R. Tashtanov, Andrey A. Korytkin, Vitaliy V. Pavlov

*Tsivyran Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Novosibirsk, Russian Federation.*

### Abstract

**Background.** One of the main and most costly problems in large joint arthroplasty associated with socially significant losses is periprosthetic infection. Of particular importance is periprosthetic joint infection (PJI) caused by antibiotic-resistant pathogens and followed by the worst treatment results. Currently, when antibiotic-resistant pathogens are spreading rapidly, particularly in health facilities, researchers are constantly looking for alternative treatments for severe cases of PJI. Phage therapy can be one of these methods.

**The aim of** the review was to analyse the application of personalized bacteriophages in the management of periprosthetic infection caused by multidrug-resistant pathogens during arthroplasty of large joints of the lower extremities.

**Methods.** A 20-year literature search (2003-2023) was performed in the eLIBRARY, PubMed, Google Scholar, and Scopus electronic databases.

**Results.** During the search, 1.482 publications meeting the objectives of this review were found. Taking into account the inclusion/non-inclusion criteria adopted by the authors, the review included 12 studies describing 45 cases of the use of bacteriophages in the management of hip and knee PJI caused by multidrug-resistant pathogens. The infection was eradicated without recurrence in 42 cases (89.4%), recurrence was recorded only in 5 cases (10.6%).

**Conclusions.** The analysis of the literature confirms that a combination therapy of personalized phages and antibiotics as adjuvant therapy is safe and effective. Bacteriophage treatment is a promising direction in the fight against resistant pathogens of periprosthetic infection. Its combination with antibiotics seems to be the most promising, as it can significantly increase the effectiveness of therapy for infections caused by multidrug-resistant pathogens due to the synergy of these drug classes.

**Keywords:** periprosthetic joint infection, multidrug-resistant pathogens, antimicrobial resistance, bacteriophage, phage therapy, phage-antibiotic combination therapy.

**Cite as:** Sheraliev T.U., Samokhin A.G., Tashtanov B.R., Korytkin A.A., Pavlov V.V. The Potential Utility of Phage Therapy in the Treatment of Periprosthetic Infection Caused by Multidrug-Resistant Pathogens: A Review. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2024;30(4):180-191. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17563>.

✉ Taalaibek U. Sheraliev; e-mail: sheraliev.taalai@mail.ru

Submitted: 02.06.2024. Accepted: 22.10.2024. Published: 06.12.2024.

© Sheraliev T.U., Samokhin A.G., Tashtanov B.R., Korytkin A.A., Pavlov V.V., 2024

## ВВЕДЕНИЕ

Высокая эффективность и совершенствование хирургической техники тотального эндопротезирования при патологии суставов различного генеза привели к прогрессирующему росту количества операций эндопротезирования, что закономерно сопровождается увеличением числа инфекционных осложнений. Перипротезные инфекции (ППИ) увеличивают нагрузку на систему здравоохранения, приводят к значительным социально-экономическим затратам, а также физическим, эмоционально-психологическим и материальным проблемам конкретных пациентов [1].

В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала список устойчивых к действию антибиотиков, т.н. приоритетных патогенов, включающий 12 видов бактерий критической, высокой и средней степени устойчивости к антибактериальным лекарственным средствам [2]. Нынешние темпы формирования антибиотикорезистентности бактерий намного превышают скорость создания и выведения на фармакологический рынок антибактериальных препаратов, что представляет собой глобальную мировую проблему здравоохранения. В том же году была введена должность главного специалиста по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, что подчеркивает исключительную значимость этой проблемы, нашедшей отражение на государственном уровне [3].

Перипротезная инфекция суставов является основной причиной неудач при первичном эндопротезировании коленного сустава и третьей по значимости причиной неудач при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава — на ее долю приходится от 15 до 25% всех ревизионных операций тазобедренного сустава. ППИ, вызванная поли- и панрезистентными возбудителями, является основной причиной рецидивирующего течения и наихудшего результата лечения [4, 5].

С ростом антибиотикорезистентности возбудителей ППИ в отдельный список выделили бактерии, которые вызывают инфекции, трудно поддающиеся лечению — «ДТТ» (difficult-to-treat infection) [6, 7]. При выявлении возбудителя из этого списка стандартные методы лечения неприменимы, поскольку они неэффективны и увеличивают количество рецидивов ППИ [4, 5].

Высокая частота рецидивов и неэффективность лечения ППИ побуждают к поискам альтернатив-

ных методов лечения. С каждым днем все больший интерес для лечения ППИ вызывает применение бактериофагов как эффективный и безопасный дополнительный метод лечения. Бактериофаги в основном используются в тяжелых случаях ППИ, вызванной полирезистентными возбудителями в рамках персонализированной медицины. Особым качеством бактериофагов является их способность проникать в бактериальную биопленку, что в комбинации с антибактериальными препаратами может стать перспективным методом лечения ППИ в тяжелых, рецидивирующих случаях [8, 9, 10, 11, 12].

*Цель обзора* — проанализировать применение персонализированных бактериофагов в ходе лечения перипротезной инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями, при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был выполнен поиск и анализ опубликованных в мировой литературе публикаций в электронных базах данных eLIBRARY, PubMed, Google Scholar и Scopus глубиной 20 лет — с 2003 по 2023 г. Поиск выполняли по следующим ключевым словам: бактериофаги, бактериофаготерапия, перипротезная инфекция, bacteriophages, bacteriophage therapy, periprosthetic infection.

*Критерии включения:*

- публикации на русском и английском языках;
- описание клинических случаев и клинические исследования, в которых описывается применение бактериофагов в лечении ППИ тазобедренного и коленного суставов.

Причиной невключения 876 публикаций было отсутствие сведений о характеристике применяемых фагов, исследования, проведенные на животных, случаи применения фагов при хронических остеомиелитах, при отсутствии металлоконструкций и протезов, случаи лечения фагами инфекции после нейроортопедических операций (рис. 1).

Таким образом, из общего массива найденной информации было отобрано 12 полнотекстовых статей, содержащих результаты применения бактериофаготерапии при ППИ, вызванной полирезистентными возбудителями у пациентов после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов [8, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21].

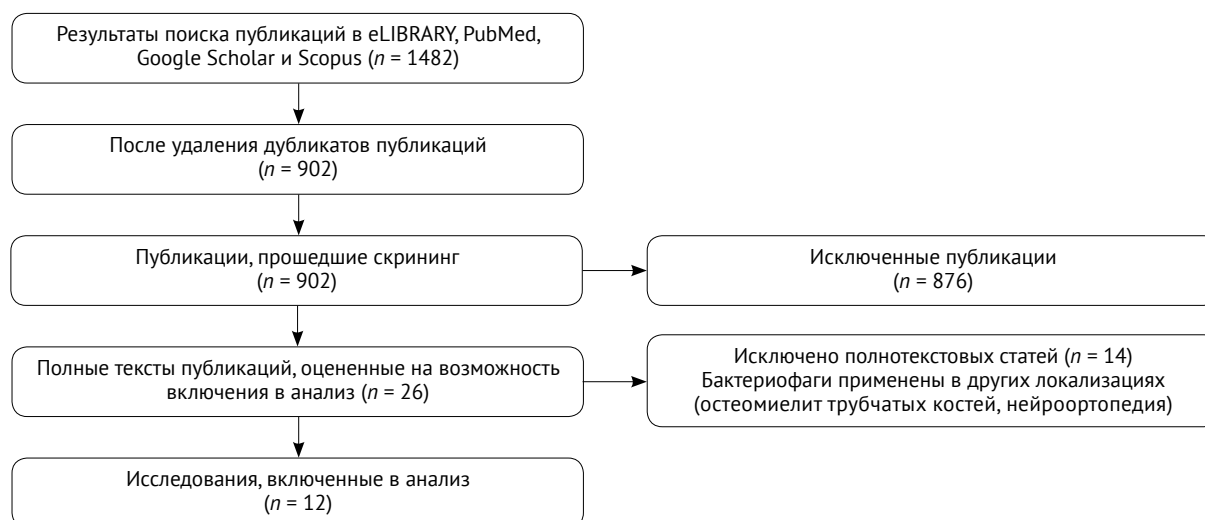


Рис. 1. Блок-схема исследования

Figure 1. Study design flowchart

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сегодня бактериофаготерапия нашла широкое применение для лечения различных форм инфекционных осложнений области хирургического вмешательства (ИОХВ) [22, 23]. Этот интерес обусловлен увеличением резистентных форм возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции, в том числе и ППИ. Тем не менее на сегодняшний день публикации, в которых описывается применение фаготерапии для лечения ППИ, представлены в основном лишь клиническими случаями, в которых описаны исходы лечения одного-трех пациентов [8, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24]. Только в двух публикациях мы обнаружили исследования с большим количеством пациентов — 10 и 23 человека соответственно [10, 21], на которых хотелось бы остановиться подробнее.

J.V. Doub с соавторами описали 10 случаев применения комбинированной терапии бактериофагами и антибактериальными препаратами при ППИ тазобедренного и коленного суставов, вызванной резистентными возбудителями. Какие именно антибиотики применялись для лечения ППИ, авторы, к сожалению, не указывают [10]. Авторы утверждают, что фаготерапия применялась как дополнение к стандартному лечению ППИ, то есть ее использовали как адъювантную терапию. Фаготерапия в варианте Phago — DAIR (санация с заменой пары трения + фаготерапия) была выполнена при рецидивирующем течении ППИ у пациентов с установленными ревизионными мегапротезами, хорошо фиксированными, без признаков расшатывания, при удалении которых имеется угроза потери не только конечности, но и жизни пациента. Адъювантную фаготерапию использовали как спасительный (последняя линия обороны) метод лечения для сохранения конечности, в связи с чем

выполняли санацию с заменой пары трения для локального снижения бактериальной нагрузки, а при инфицировании мегаэндопротеза коленного сустава применяли санационную эндоскопию с введением фагов в область протеза после предварительной обработки операционной раны щелочным буфером. В шести случаях из 10 авторам удалось сохранить эндопротез, в остальных четырех пришлось прибегнуть к повторной санации и резекционной артропластике. При рецидиве ППИ в трех случаях авторы описывают смену возбудителя ППИ, отличающегося от первичного возбудителя ППИ как по виду, так и по чувствительности к антибиотикам. Это обстоятельство подтверждает эффективность проведенной фаготерапии в отношении чувствительного к фагам первичного возбудителя ППИ, также свидетельствует о множественной этиологии ППИ. При неэффективном лечении ППИ из-за эрадикации лишь одного возбудителя оставшиеся в локусе патогены обуславливают последующее развитие инфекции. В одном из случаев пациенту была выполнена ампутация конечности в связи с развитием контрактуры протезированного сустава, при этом в анамнезе было отмечено успешно проведенное лечение ППИ с применением фагов, и рецидива ППИ не наблюдали [10].

Е. Fedorov с соавторами провели одноцентровое проспективное исследование, в котором применяли комбинированную терапию, включающую фаготерапию и антибиотикотерапию с одноэтапным хирургическим лечением ( $n = 23$ ) и сравнивали результаты со стандартным методом лечения контрольной группы пациентов ( $n = 28$ ). Основную группу ( $n = 23$ ) составили пациенты, которым было проведено одноэтапное реэндопротезирование тазобедренного сустава с имплантацией эндопро-

теза цементной фиксации и применением комбинированной этиотропной системной антибиотикотерапии (цефазолин, ванкомицин, даптомицин) и локальной фаготерапии, наряду с предварительным определением чувствительности возбудителя к бактериофагам и антибактериальным препаратам. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, типу ППИ (поздняя ППИ), по методу хирургического лечения (одноэтапное лечение). При этом отмечено небольшое различие по микробиологическому составу возбудителей ППИ: в основной группе преобладали *S. aureus*, тогда как в контрольной группе было больше CoNS возбудителей [21].

Также обращает на себя внимание относительно короткий срок наблюдения — в течение 12 мес. Тем не менее частота рецидивов в основной группе, в которой проводили фаготерапию, была в 8 раз ниже, чем в контрольной группе, у пациентов которой применяли лишь типичные схемы антибиотикотерапии [21].

Если рассматривать применение фаготерапии у интересующей категории пациентов, то начиная с 2000 г. в литературе было описано всего 45 случаев применения бактериофагов при лечении ППИ коленного и тазобедренного суставов. Исследования опубликованы только с 2018 г. и представлены в таблице 1.

Таблица 1

Публикации, включенные в анализ

Авторы	Год публикации	Возраст пациентов, лет	Этиология	Кол-во случаев	Срок наблюдения	Рецидив
Ferry T. et al. [8]	2020	80	<i>S. aureus</i>	3	30 мес.	нет
		84	<i>S. aureus</i>		7 мес.	нет
		83	<i>S. aureus</i>		11 мес.	да
Cano E.J. et al. [9]	2021	62	<i>K. pneumoniae</i>	1	12 мес.	нет
Doub J.B. et al. [10]	2022	нет данных	<i>S. aureus</i> — 5 случаев, <i>S. lugdunensis</i> — 2 случая, по одному случаю — <i>S. epidermidis</i> , <i>K. pneumoniae</i> и <i>E. faecalis</i>	10	от 5 мес. до 2,5 лет	нет
Tkhilaishvili T et al. [13]	2019	80	<i>P. aeruginosa</i> , MRSE	1	10 мес.	да
Ferry T. et al. [14]	2020	49	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i>	1	12 мес.	да
Cesta N. et al. [15]	2023	62	<i>P. aeruginosa</i>	1	24 мес.	нет
Ferry T. et al. [16]	2021	88	<i>P. aeruginosa</i>	1	12 мес.	нет
Ferry T. et al. [17]	2018	80	<i>S. aureus</i>	1	18 мес.	нет
Neuts A.S. et al. [18]	2021	76	<i>E. faecalis</i>	1	36 мес.	нет
Schoeffel J. et al. [19]	2022	64	<i>S. aureus</i>	1	11 мес.	нет
Ramirez-Sanchez C. et al. [20]	2021	61	<i>S. aureus</i>	1	более 6 мес.	да;
Fedorov E. [21]	2023	56,0±14,9	MSSE — 8, MSSA — 8, MRSE — 6, MRSA — 1	23	12 мес.	1 — да 22 — нет

Применение бактериофагов

Способ доставки в инфекционный очаг

Наиболее распространенные пути введения бактериофагов — в дренажи и/или интраоперационные аппликации [8, 9, 13, 14, 15, 17, 24].

T. Ferry с соавторами применяли фаги в виде гидрогеля с целью пролонгирования действия фагов за счет постепенного высвобождения с течением времени после однократной доставки интраоперационно [14]. Они смешивали суспензии синегнойного и стафилококкового бактериофагов в фосфатно-буферном физиологическом растворе Dulbecco, смешав фаги *P. aeruginosa* и фаги *S. aureus*

в двух различных физиологический растворах по 10 мл в виде «компаундированных» лекарственных препаратов. За рубежом их также называют препаратами Magistral, под которыми понимают исходно базовый, основной фаговый препарат, производство которого находится в США, и на основе него создаются фаговые препараты индивидуального производства непосредственно в стационаре микробиологом и клиническим фармакологом [25]. Полученный таким образом препарат применяют локально в условиях операционной раны. После выполнения хирургической санации операционной раны препарат фагов



в составе гидрогеля наносят на доступную поверхность эндопротеза или вводят непосредственно в рану. Операционная рана после этого зашивается [14]. Исходя из результатов проведенного нами анализа литературных источников, комбинированное применение, т.е. внутривенное и локальное введение в инфицированный сустав использовали лишь в 10 случаях [10, 18].

### Титр фагов и длительность курса фаготерапии

Необходимо отметить, что режимы дозирования для фаготерапии не установлены в связи с малоизученностью данного метода. Режим дозирования в исследованиях, включенных в анализ, характеризовался тем, что титр фаговых препаратов варьировал от  $1 \times 10^7$  до  $1 \times 10^{11}$  БОЕ (бляшкообразующих единиц), а продолжительность применения фаготерапии — от однократного применения до 7 нед.

N. Cesta с соавторами применили монофаги в комбинации с антибактериальными препаратами [15]. Фаготерапию монофагами также провели и E. Fedorov с соавторами [21]. Во всех остальных случаях авторы использовали «коктейль», состоящий из нескольких бактериофагов [8, 9, 10, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 24].

### Осложнения фаготерапии

Во всех описанных клинических случаях не было зарегистрировано значимых осложнений, связанных с применением бактериофагов, что согласуется с общими данными о безопасности фаготерапии. В некоторых случаях были зарегистрированы незначительный подъем температуры тела, локальная гиперемия, которые разрешались самостоятельно [13]. Также при введении фагов внутривенным путем отмечали умеренный подъем уровня трансаминаз АЛТ/АСТ в крови, который снижался до нормальных значений после отмены фаготерапии [10, 17].

### Особенности применения фагов в ране

Одной из особенностей применения фагов является стремление повлиять на изменение pH операционной раны, для чего после хирургической процедуры в область операции и каждый раз перед введением фагов в дренаж вводили 5 мл бикарбоната натрия (1,4%) [13].

Об этом же упоминают Т. Tkhalishvili с соавторами в своем исследовании. Они обрабатывали операционное поле и тщательно промывали рану 2–3% раствором бикарбоната натрия; при этом авторы уточняют, что антисептический раствор ими не применялся. Целесообразность такой тактики обусловлена стремлением изменить кислотность среды в сторону щелочной и тем самым избежать

риска разрушающего действия антисептиков на фаги, что теоретически повысит эффективность бактериофаготерапии [13].

### Эффективность фаготерапии у пациентов с перипротезной инфекцией

Фаготерапию в опубликованных работах оценивают как эффективную, когда происходит купирование инфекционного процесса в тяжелых случаях ППИ тазобедренного и коленного суставов, вызванной антибиотикорезистентными бактериями. Полное купирование инфекционного процесса без рецидивов ППИ отмечается в 42 случаях (89,4%), рецидив ППИ описан только в 5 случаях (10,6%). Следует отметить, что пациентам, у которых был отмечен рецидив ППИ, проведены повторное хирургическое лечение и дополнительный курс фаготерапии, после чего была отмечена стойкая ремиссия за весь период наблюдения, который составлял от 5 до 36 мес. [8, 18, 24].

### ОБСУЖДЕНИЕ

Возрождение интереса к фаготерапии объясняется увеличением числа возбудителей ППИ, устойчивых к антибактериальным препаратам, при этом фаготерапия может использоваться и как дополнение к антибиотикам, и как самостоятельный альтернативный метод лечения ППИ [26].

Бактериофаги являются самовоспроизводящимися вирусными частицами, и однократного введения теоретически должно быть достаточно для лечения бактериальной инфекции. Однако некоторые исследования показали, что использование нескольких доз фагов лучше, чем однократная доза [27, 28].

Во всех случаях лечения ППИ, описанных в анализируемых публикациях, фаготерапия сопровождалась антибактериальной терапией: назначались доксициклин SAT, моноциклин, даптомицин, цефтазидим, ципрофлоксацин и рифампицин, колистин, меропенем, амоксициклин, цефтаролин. На сегодняшний день отказ от антибиотиков запрещен законом и всеми нормами лечения инфекционных процессов в организме человека, именно поэтому монотерапию бактериофагами, как правило, не применяли. При этом не следует их противопоставлять, потому что в ряде исследований фаги рассматривают как полезное дополнение к антибиотикотерапии [29, 30]. Также есть работы, авторы которых выдвигают теорию об увеличении чувствительности к антибактериальным препаратам на фоне использования бактериофаготерапии, в частности при инфекции, вызванной возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью [13, 31].

При оценке безопасности фаготерапии в 33 случаях из 45 нежелательных реакций не отмечено.

В оставшихся 12 случаях описаны следующие реакции. Е.Ј. Сапо с соавторами провели курс из 40 доз внутривенного введения фага КрJH46Ф2 одному пациенту и описали нежелательные явления в виде незначительного и периодически возникающего зуда в правой нижней конечности, в которой находился очаг воспалительного процесса, примерно через 2 нед. после начала терапии, при этом явных побочных эффектов от инфузий не регистрировали [9]. Т. Tkhalishvili с соавторами сообщают, что через 4 нед. после реимплантации прием колистина и цефтазидима был прекращен из-за нефротоксичности (скорость клубочковой фильтрации достигла 12 мл/мин.) и нейротоксичности (спутанность сознания, дезориентация и возбуждение), при этом это нежелательное явление авторы никак не связывают с фаготерапией. Авторы заявляют, что это обстоятельство требует уточнения, и отразили его для полноты клинической картины [13].

Обращает на себя внимание еще одно осложнение, описанное Т. Ferru с соавторами. На фоне применения «коктейля» из фагов PP1493 и PP1815 в титре  $1 \times 10^9$  ед./мл через 5 дней после операции и начала фаготерапии у пациента развился инфаркт миокарда. Потребовалось экстренное стентирование с двойной антитромбоцитарной терапией салициловой кислотой и тикагрелором (антагонист рецептора P2Y<sub>12</sub>). Это осложнение может напрямую быть связано с цитокиновыми реакциями и повышением концентрации маркеров воспаления при применении фагов, с активизацией тромбоцитарного звена и развитием тромбозов [14].

J. Schoeffel с соавторами сообщают о росте показателей АСТ и АЛТ до 136 ммоль/л и 86 ммоль/л соответственно после третьей внутривенной дозы бактериофагов, в связи с чем введение было прекращено [19]. Об аналогичном эффекте сообщают J.V. Doub с соавторами — после введения трех доз бактериофагов у пациентки наблюдали повышение уровня АСТ и АЛТ в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы. Спустя четыре дня после отмены фагов показатели нормализовались. Однако в другом клиническом случае те же J.V. Doub с соавторами сообщают, что при применении литических бактериофагов против метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA) у пациента не было никаких побочных реакций, и ежедневные анализы не выявили какого-либо нарушения функции печени, поэтому синдром цитолиза гепатоцитов с ростом внутриклеточных аминотрансфераз нужно на этом этапе трактовать с определенной осторожностью как проявление эндотоксикоза, обусловленного лизисом бактерий [10].

Наиболее ожидаемое осложнение приведено в клиническом случае, описанном N. Cesta с соавторами. Эпизод представлял собой классическую

реакцию на введение бактериофага (phage Pa53) — повышение температуры тела до 39°C и озноб после первого введения 10 мл в дренаж, в связи с чем пациенту впоследствии снизили дозировку фагового препарата до 5 мл кратностью 3 раза в день со 2-го по 15-й день лечения фагом. При последующем введении каких-либо побочных реакций не отмечено. Несмотря на то, что титр фага был довольно низким ( $10^5$  БОЕ/мл), авторы были вынуждены применить фаготерапию и вводить препарат в дренаж в течение 14 дней по настоянию пациента. При этом контроль за уровнем эндотоксина в растворе с фагами уже не проводили, поэтому, с чем конкретно была связана пирогенная реакция, осталось невыясненным [15].

Интересное наблюдение приводят С. Ramirez-Sanchez с соавторами. Пациентка в возрасте 61 года успешно получила два курса бактериофаготерапии, проведенных во время двухэтапного лечения ППИ коленного сустава, вызванной золотистым стафилококком (MSSA). При использовании «коктейля» AB-SA01, который включал три фага (J-Sa36, Sa83 и Sa87), при уровне в нем эндотоксина меньше единицы (<1 ЕД/мл) авторы не отметили осложнений, связанных с введением бактериофагов. Но при оценке гуморального ответа на парентеральное введение фага в сыворотке крови были выявлены нейтрализующие фаг антитела. Они присутствовали в сыворотке крови пациентки как в начале лечения (наличие антител к фагам может быть нормой для человеческой популяции), так и по завершении фаготерапии, причем в повышенной концентрации. В связи с этим при развитии гуморального иммунного ответа на введение фагов можно ожидать уменьшение их титра, что допустимо расценивать как нежелательные явления фаготерапии [20].

Ряд авторов сообщают о применении фаготерапии при тяжелом течении хронической ППИ, вызванной полирезистентными патогенами, у пациентов с ревизионными стабильными конструкциями (мегаэндопротезами). После рецидивов ППИ у пациентов, получивших стандартные методы лечения, такие как DAIR, одно- и двухэтапное хирургическое лечение с установкой спейсера, и даже резекционную артропластику, применялась фаготерапия с целью сохранения мегаэндопротезов [8, 9, 10, 14, 15, 17, 19, 20].

В 13 случаях рецидива ППИ при отсутствии признаков расшатывания компонентов мегаэндопротеза пациентам проводили Phago — DAIR с заменой пары трения, после чего начинали комбинированную терапию бактериофагами и антибиотиками [8, 10, 14, 15, 17]. Эта методика была применена в тех случаях, когда удаление инфицированного протеза однозначно могло привести к потере анатомических структур конечности.

Е. J. Sano с соавторами и Т. Ferru с соавторами описали следующую тактику: в связи с дефицитом мягких тканей в области инфицированного сустава и предположением о возможном длительном заживлении послеоперационной раны, при обязательном отсутствии признаков расшатанности эндопротезов, проводили артроскопическую санацию через выполненные переднемедиальный и переднебоковой порты. В ходе санации промывали инфицированный протезированный сустав только физиологическим раствором и в конце процедуры вводили по 30 мл суспензии фага, после чего кожные раны от портов ушивали [9, 16]. Отсутствие рецидивов свидетельствовало о правильно выбранной тактике.

J. Schoeffel с соавторами описывают применение бактериофагов на фоне рецидива ППИ тазобедренного и коленного суставов после установки спейсеров. При рецидиве ППИ, вызванной MRSA, пациенту была проведена повторная установка спейсеров тазобедренного и коленного суставов с ванкомицином и тобрамицином, после чего применен «коктейль» фагов (SaWIQ0488ø1) вместе с этиотропной антибактериальной терапией (даптомицин, рифампицин) [19].

Аналогичные случаи описывают Т. Tkhaishvili с соавторами и С. Ramirez-Sanchez с соавторами. Авторы также получили рецидив ППИ коленного сустава после выполнения первого этапа лечения, в связи с чем инфицированный спейсер был удален, и вместо него был установлен новый спейсер, содержащий антибиотик (ванкомицин/тобрамицин)/(гентамицин, клиндамицин) с назначением этиотропной антибактериальной терапии (ванкомицин)/(рифампицин, доксициклин) и с дальнейшим применением бактериофаготерапии (AB-SA01 (J-Sa36-Sa83-Sa87)) [13, 20].

A.S. Neuts с соавторами применили комбинированную терапию бактериофагами и антибиотиками у пациента после рецидивирующего течения ППИ тазобедренного сустава, вызванной полирезистентным *Enterococcus faecalis*. Пациенту была выполнена резекционная артропластика с удалением всех компонентов инфицированного эндопротеза, после чего были применены терапия фагами и этиотропная антибактериальная терапия. Об успешности терапии можно судить по описанию авторами результата лечения: прием всех антибиотиков был прекращен, на контрольном осмотре пациент не предъявлял жалоб [18].

Е. Fedorov с соавторами проводили фаготерапию предложенным ими оригинальным методом, ранее не описанным ни в одной из опубликованных статей. Авторы добавили фабричные бактериофаги в костный цемент для местной терапии фагами и также дополнительно вводили фаги через дренажную трубку в первый день по-

сле операции, после чего дренаж удаляли, и далее пункционным методом в течение 9 дней вводили фаг в область эндопротеза. Эффективность, по утверждению авторов, составила 95% [21].

Вызывают определенный интерес также исследования, направленные на изучение взаимодействия фагов с антибиотиками. N. Cesta с соавторами показали, что минимальная подавляющая концентрация меропенема на конкретную бактерию-возбудитель ППИ *P. aeruginosa* составляла 8 мкг/мл. При этом авторами отмечено, что воздействие на нее бактериофага с концентрацией  $10^8$  БОЕ/мл в течение 24 ч. не привело к эрадикации бактерии-возбудителя ППИ, тогда как при сочетании бактериофага в аналогичном титре с меропенемом, применяемом даже в более низкой концентрации в 1 мкг/мл, уже в течение 24 ч. можно добиться эрадикации возбудителя [15].

При использовании фаготерапии для лечения ППИ необходимо различать эффективность применения фаготерапии и эффективность лечения ППИ — это два совершенно не тождественных друг другу явления, что отражает суть применения фагов.

Т. Ferru с соавторами для контроля эффективности фаготерапии прибегали к открытой биопсии тканей и методом ПЦР исключали наличие ДНК стартового возбудителя *S. aureus* после фаготерапии. Отсутствие в перипротезных тканях целевого для фага возбудителя, а также его ДНК, были критерием эффективности применения фага [8]. Точно также поступили J. Schoeffel с соавторами, когда при повторной установке спейсера они не обнаружили признаков инфекции после взятия биоптатов и несмотря на это ввели бактериофаг SaWIQ0488ø1 в дозе  $1,2 \times 10^9$  ЕД в 10 мл NS. В дальнейшем при бактериологическом исследовании все интраоперационные бактериологические посева из мягких тканей, бедренного канала и девитализированной бедренной кости дали отрицательный результат [19].

Для доказательства эффективности фаготерапии С. Ramirez-Sanchez с соавторами провели у пациента многократные ( $n = 25$ ) посева синовиальной жидкости и раневых биоптатов. По результатам бактериологического исследования все материалы не были контаминированы MSSA, наличие которого определяли до фаготерапии [20]. Такая обнадеживающая ситуация возможна только при ППИ, вызванной одним возбудителем, против которого применяется определенный фаг, с предварительной оценкой чувствительности возбудителя к нему.

В случаях ППИ, вызванной несколькими возбудителями, возможно достичь эрадикации целевого (одного) возбудителя конкретным фагом или «коктейлем» фагов и тем самым добиться положи-



тельного результата фаготерапии, но не достичь купирования ППИ. Развившийся далее рецидив ППИ поддерживается уже следующим, конкурентным предыдущему возбудителем, который до того находился в состоянии состязательного антагонистического подавления и после устранения фагами конкурента занял освободившуюся нишу в сценарии течения ППИ [11].

Есть следующие подтверждения этой гипотезы.

В 4 (9%) случаях из 45 произошла смена ведущего возбудителя ППИ:

- 1) *E. faecalis* сменился на MRSA;
- 2) *P. aeruginosa* и MSSA сменились на «комменсалов» — *Citrobacter koseri*;
- 3) *S. aureus* сменился на *P. aeruginosa*, *Achromobacter* spp. и *Proteus mirabilis*;
- 4) *P. aeruginosa* сменился MRSE.

J.B. Doub с соавторами описали рецидив ППИ после применения литического бактериофага *E. faecalis*. Причиной рецидива определили MRSA, что потребовало ампутации у пациента конечности ниже колена [32].

T. Ferry с соавторами описывают рецидив ППИ, приводя клинический пример использования двух фагов против *S. aureus* — PP1493 и PP1815. Через 5 сут. из раны были выделены другие возбудители ППИ — *P. aeruginosa* и *Achromobacter* spp., а также *Proteus mirabilis*, которые были расценены как ко-инфекты, при этом роста *S. aureus* не выявили. Исходные препараты в схеме антибактериальной терапии были заменены на цефтазидим, ципрофлоксацин и рифампицин [16].

Смену возбудителя с рецидивом ППИ после целевой фаготерапии против *P. aeruginosa* (она всегда целевая) описывают также и Т. Tkhalishvili с соавторами. Через 2 нед. после экплантации протеза у пациента появились гнойные выделения, по поводу чего были проведены санация и замена спейсера. По результатам бактериологического исследования из образцов соникационной жидкости был выделен штамм MRSE, но при этом не была выделена *P. aeruginosa*, против которой изначально была применена фаготерапия. На основании этих результатов была проведена корректировка этиотропной антибактериальной терапии: меропенем был заменен даптомицином (по 700 мг каждые 48 ч.), который добавляли к колистину для внутривенного введения и цефтазидиму. После антибактериальной терапии при ревизионном протезировании были взяты биоптаты, в ходе анализа которых роста патогенных микроорганизмов не выявили. Таким образом, эффективная фаготерапия привела к рецидиву ППИ со сменой возбудителя и последующим назначением этиотропной антибиотикотерапии с учетом изменения возбудителя в очаге ППИ, обеспечив тем самым клинический эффект лечения ППИ [13].

Схожий клинический случай описали N. Cesta с соавторами. На 14-й день применения фага Pa53 и антибактериальной терапии (меропенем) у пациента сформировался свищ при отсутствии покраснения, отека или боли на стороне поражения. Из свищевого хода взяли мазок, и в результате проведенного бактериологического исследования был верифицирован метициллинрезистентный *S. hominis*, но *P. aeruginosa* уже отсутствовала, что констатирует эффективность проведенной фаготерапии [15].

Лечение ППИ с применением адьювантной фаготерапии не всегда эффективно. Из 45 представленных случаев в 2 наблюдениях пришлось прибегнуть к ампутации из-за рецидива ППИ со сменой возбудителя [16, 32].

Эффективность лечения ППИ всегда описывается в соответствии с критериями сроков наблюдения. Для оценки отдаленных результатов критерием служит отсутствие рецидива ППИ, например, в течение 2 лет после завершения лечения, или отсутствие свищей в области протезированного сустава. При оценке ближайших результатов критерием эффективности лечения ППИ служит уровень С-реактивного белка в пределах референтных значений — от 0 до 5 мг/л.

T. Ferry с соавторами главным признаком эффективности лечения ППИ с использованием фагов считают стерильность синовиальной жидкости без признаков суперинфекции и отрицательные результаты ПЦР. Сам факт наличия свища с выделением синовиальной жидкости и повышение уровня содержания в крови С-реактивного белка до 20 мг/л в течение 11 мес. как проявление ППИ, вызванной культуронегативными организмами, ими не учитывается [8].

E.J. Sano с соавторами указывают срок наблюдения за пациентами с ППИ, лечение которых проводилось с применением фагов, до 34 нед. с исчезновением местных симптомов и признаков инфекции и восстановлением функции протезированного сустава [9].

T. Ferry с авторами после применения антистафилококковых фагов PP1493 и PP1815 в гидрогеле при MRSA отметили на 5-е сут. в гематоме области послеоперационного рубца появление новых возбудителей — *P. aeruginosa*, *Achromobacter* spp. и *Proteus mirabilis*. При этом возбудитель ППИ, против которого проводилась таргетная фаготерапия, не выделялся. Дальнейшее лечение ППИ было неэффективно. Через год после фаготерапии была выполнена трансфеморальная ампутация нижней конечности. Во время ампутации взяты биоптаты, и по результатам бактериологического исследования в образцах ткани регистрировали наличие нескольких патогенов — *Streptococcus anginosus*, *Fingoldia magna*, *P. mirabilis* и *S. aureus* (генетичес-

ки различный с первоначальным возбудителем). Патоморфологический анализ костной ткани не выявил инфильтрации воспалительными клетками. Авторы констатируют факт эрадикации одного штамма фагами (эффективная фаготерапия) при прогрессировании перипротезной полимикробной инфекции [16].

Одной из основных причин неудачного лечения ППИ являются бактерии, которые образуют биопленку на ортопедических имплантатах, поскольку за счет способности образовывать биопленки бактерии получают повышенную устойчивость к антибактериальным препаратам [33, 34]. В последние годы предприняты попытки разрушить биопленку для увеличения эффективности антибактериальных препаратов. Появляются публикации, авторы которых демонстрируют, что бактериофаги способны не только разрушать бактериальную биопленку, увеличивая эффективность антибактериальных препаратов, но и лизировать бактерии, вызвавшие ППИ внутри биопленок [17, 35]. Более того, есть мнение, что фаги способны проникать через бактериальную биопленку и самостоятельно усиливать свою локальную концентрацию для достижения мощного терапевтического эффекта [11].

Фаготерапия имеет огромный потенциал для лечения ППИ, вызванной антибиотикорезистент-

ными бактериями. В США достигли первого консенсуса о выборе алгоритма фаготерапии при лечении ППИ, что подчеркивает серьезные намерения наших зарубежных коллег в создании нового направления антибактериальной терапии [26]. Надеемся, что будет положено начало широкому применению фаготерапии в отечественной клинической практике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненный нами анализ литературы показал, что можно говорить о реализованных возможностях, безопасности (сравнительно легкой переносимости пациентами) и эффективности комбинированной терапии фагами и антибактериальными препаратами. Бактериофаготерапия представляет собой перспективное направление в борьбе с резистентными формами возбудителей ППИ. Доклинические и клинические исследования с использованием фаготерапии с антибактериальными препаратами демонстрируют очень хорошие результаты. Однако описанных случаев недостаточно для формирования клинических рекомендаций по выбору наиболее эффективного пути введения и длительности применения фаготерапии, в связи с чем необходимы дополнительные исследования с глубоким анализом особенностей, безопасности и эффективности ее применения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Заявленный вклад авторов

*Шералиев Т.У.* — концепция обзора, поиск и анализ литературы, написание текста рукописи.

*Самохин А.Г.* — поиск и анализ литературы, написание текста рукописи.

*Таштанов Б.Р.* — поиск и анализ литературы, написание текста рукописи.

*Корыткин А.А.* — концепция обзора, поиск и анализ литературы, редактирование текста рукописи.

*Павлов В.В.* — концепция обзора, поиск и анализ литературы, редактирование текста рукописи.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Возможный конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Не применима.

**Информированное согласие на публикацию.** Не требуется.

## DISCLAIMERS

### Author contribution

*Sheraliev T.U.* — review concept, literature search and review, editing the manuscript, drafting the manuscript.

*Samokhin A.G.* — literature search and review, drafting the manuscript.

*Tashtanov B.R.* — literature search and review, drafting the manuscript.

*Korytkin A.A.* — review concept, literature search and review, editing the manuscript.

*Pavlov V.V.* — review concept, literature search and review, editing the manuscript.

All authors have read and approved the final version of the manuscript of the article. All authors agree to bear responsibility for all aspects of the study to ensure proper consideration and resolution of all possible issues related to the correctness and reliability of any part of the work.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Disclosure competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Ethics approval.** Not applicable.

**Consent for publication.** Not required.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Шералиев Т.У., Федоров Е.А., Гольник В.Н., Павлов В.В. Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава: особенности современной этиологии, проблемы и перспективы диагностики: монография. Красноярск: Научно-инновационный центр; 2021. 230 с. doi: 10.12731/978-5-907208-50-6. Sheraliev T.U., Fedorov E.A., Golnik V.N., Pavlov V.V. Periprosthetic infection during hip replacement: features of modern etiology, problems and diagnostic prospects: monograph. Krasnoyarsk: Scientific and Innovation Center; 2021. 230 p. (In Russian). doi: 10.12731/978-5-907208-50-6.
2. Asokan G.V., Ramadhan T., Ahmed E., Sanad H. WHO Global Priority Pathogens List: A Bibliometric Analysis of Medline-PubMed for Knowledge Mobilization to Infection Prevention and Control Practices in Bahrain. *Oman Med J.* 2019;34(3):184-193. doi: 10.5001/omj.2019.37.
3. Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня — дать шанс на выживание человечества завтра. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(4):310-315. doi: 10.36488/cmasc.2019.4.310-315. Kozlov R.S., Golub A.V. To stop the progress of antimicrobial resistance today means to give a chance of mankind surviving tomorrow. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(4):310-315. (In Russian). doi: 10.36488/cmasc.2019.4.310-315.
4. Darwich A., Dally F.J., Abu Olba K., Mohs E., Gravius S., Hetjens S. et al. Superinfection with Difficult-to-Treat Pathogens Significantly Reduces the Outcome of Periprosthetic Joint Infections. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(10):1145. doi: 10.3390/antibiotics10101145.
5. Wimmer M.D., Hischebeth G.T.R., Randau T.M., Gathen M., Schildberg F.A., Fröschen F.S. et al. Difficult-to-treat pathogens significantly reduce infection resolution in periprosthetic joint infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;98(2):115114. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115114.
6. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2016;22(1):33-45. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45. Winkler T., Trampuz A., Renz N., Perka C., Bozhkova S.A. Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip prosthetic joint infection. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2016;22(1):33-45. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45.
7. Ливенцов В.Н., Божкова С.А., Кочиш А.Ю., Артюх В.А., Разоренов В.Л., Лабутин Д.В. Трудноизлечимая перипротезная инфекция тазобедренного сустава: результаты saniрующих операций. *Травматология и ортопедия России.* 2019;25(4):88-97. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-88-97. Liventsov V.N., Bozhkova S.A., Kochish A.Yu., Artyukh V.A., Razorenov V.L., Labutin D.V. Difficult-To-Treat Periprosthetic Hip Infection: Outcomes of Debridement. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2019;25(4):88-97. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-88-97.
8. Ferry T., Kolenda C., Batailler C., Gustave C.A., Lustig S., Malatray M. et al. Phage Therapy as Adjuvant to Conservative Surgery and Antibiotics to Salvage Patients With Relapsing *S. aureus* Prosthetic Knee Infection. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:570572. doi: 10.3389/fmed.2020.570572.
9. Cano E.J., Cafilisch K.M., Bollyky P.L., Van Bellegem J.D., Patel R., Fackler J. et al. Phage Therapy for Limb-threatening Prosthetic Knee *Klebsiella pneumoniae* Infection: Case Report and In Vitro Characterization of Anti-biofilm Activity. *Clin Infect Dis.* 2021;73(1):e144-e151. doi: 10.1093/cid/ciaa705.
10. Doub J.B., Johnson A.J., Nandi S., Ng V., Manson T., Lee M. et al. Experience Using Adjuvant Bacteriophage Therapy for the Treatment of 10 Recalcitrant Periprosthetic Joint Infections: A Case Series. *Clin Infect Dis.* 2023;76(3):e1463-e1466. doi: 10.1093/cid/ciac694.
11. Kovacs C.J., Rapp E.M., McKenzie S.M., Mazur M.Z., Mchale R.P., Brasko B. et al. Disruption of Biofilm by Bacteriophages in Clinically Relevant Settings. *Mil Med.* 2023;189(5-6):e1294-e1302. doi: 10.1093/milmed/usad385.
12. Ландышев Н.Н., Воронько Я.Г., Тимошина О.Ю., Суслина С.Н., Акимкин В.Г., Мирошников К.А. Обзор законодательства в области обращения персонализированных препаратов бактериофагов. *Вопросы вирусологии.* 2020;65(5):259-266. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-5-2. Landyshev N.N., Voronko Ya.G., Timoshina O.Yu., Suslina S.N., Akimkin V.G., Miroshnikov K.A. A review of the regulatory framework for personalized bacteriophages registration. *Problems of Virology.* 2020;65(5):259-266. (In Russian). doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-5-2.
13. Tkhilashvili T., Winkler T., Müller M., Perka C., Trampuz A. Bacteriophages as Adjuvant to Antibiotics for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;64(1):e00924-19. doi: 10.1128/AAC.00924-19.
14. Ferry T., Batailler C., Petitjean C., Chateau J., Fevre C., Forestier E. et al. The Potential Innovative Use of Bacteriophages Within the DAC® Hydrogel to Treat Patients With Knee Megaprosthesis Infection Requiring “Debridement Antibiotics and Implant Retention” and Soft Tissue Coverage as Salvage Therapy. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:342. doi: 10.3389/fmed.2020.00342.
15. Cesta N., Pini M., Mulas T., Materazzi A., Ippolito E., Wagemans J. et al. 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. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(2):ofad051. doi: 10.1093/ofid/ofad051.
16. Ferry T., Kolenda C., Batailler C., Gaillard R., Gustave C.A., Lustig S. et al. Case Report: Arthroscopic “Debridement Antibiotics and Implant Retention” With Local Injection of Personalized Phage Therapy to Salvage a Relapsing *Pseudomonas Aeruginosa* Prosthetic Knee Infection. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:569159. doi: 10.3389/fmed.2021.569159.
17. Ferry T., Leboucher G., Fevre C., Herry Y., Conrad A., Josse J. et al. Salvage Debridement, Antibiotics and Implant Retention («DAIR») With Local Injection of a Selected Cocktail of Bacteriophages: Is It an Option for an Elderly Patient With Relapsing *Staphylococcus aureus* Prosthetic-Joint Infection? *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(11):ofy269. doi: 10.1093/ofid/ofy269.

18. Neuts A.S., Berkhout H.J., Hartog A., Goosen J.H.M. Bacteriophage therapy cures a recurrent Enterococcus faecalis infected total hip arthroplasty? A case report. *Acta Orthop.* 2021;92(6):678-680. doi: 10.1080/17453674.2021.1968714.
19. Schoeffel J., Wang E.W., Gill D., Frackler J., Horne B., Manson T. et al. Successful Use of Salvage Bacteriophage Therapy for a Recalcitrant MRSA Knee and Hip Prosthetic Joint Infection. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(2):177. doi: 10.3390/ph15020177.
20. Ramirez-Sanchez C., Gonzales F., Buckley M., Biswas B., Henry M., Deschenes M.V. et al. Successful Treatment of Staphylococcus aureus Prosthetic Joint Infection with Bacteriophage Therapy. *Viruses*. 2021;13(6):1182. doi: 10.3390/v13061182.
21. Fedorov E., Samokhin A., Kozlova Y., Kretien S., Seraliev T., Morozova V. et al. Short-Term Outcomes of Phage-Antibiotic Combination Treatment in Adult Patients with Periprosthetic Hip Joint Infection. *Viruses*. 2023;15(2):499. doi: 10.3390/v15020499.
22. Clarke A.L., De Soir S., Jones J.D. The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Bone and Joint Infections: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(11):795. doi: 10.3390/antibiotics9110795.
23. Лыско К.А., Отрашевская Е.В., Игнатъев Г.М. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов: краткий обзор производства и применения. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2013;(4):4-9.  
Lysko K.A., Otrashkevskaya E.V., Ignatyev G.M. Curative and preventive bacteriophage drugs: short review of manufacturing and use. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2013;(4):4-9. (In Russian).
24. Wang L., Di Luca M., Tkhilashvili T., Trampuz A., Gonzalez Moreno M. Synergistic Activity of Fosfomycin, Ciprofloxacin, and Gentamicin Against Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa Biofilms. *Front Microbiol.* 2019;10:2522. doi: 10.3389/fmicb.2019.02522.
25. Pirnay J.P., Verbeken G., Ceysens P.J., Huys I., De Vos D., Ameloot C. et al. The Magistral Phage. *Viruses*. 2018;10(2):64. doi: 10.3390/v10020064.
26. Suh G.A., Lodise T.P., Tamma P.D., Knisely J.M., Alexander J., Aslam S. et al. Considerations for the Use of Phage Therapy in Clinical Practice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(3):e0207121. doi: 10.1128/AAC.02071-21.
27. Patey O., McCallin S., Mazure H., Liddle M., Smithyman A., Dublanche A. Clinical Indications and Compassionate Use of Phage Therapy: Personal Experience and Literature Review with a Focus on Osteoarticular Infections. *Viruses*. 2018;11(1):18. doi: 10.3390/v11010018.
28. Ly-Chatain M.H. The factors affecting effectiveness of treatment in phages therapy. *Front Microbiol.* 2014;5:51. doi: 10.3389/fmicb.2014.00051.
29. Chan B.K., Sistrom M., Wertz J.E., Kortright K.E., Narayan D., Turner P.E. Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR Pseudomonas aeruginosa. *Sci Rep.* 2016;6:26717. doi: 10.1038/srep26717.
30. Gu Liu C., Green S.L., Min L., Clark J.R., Salazar K.C., Terwilliger A.L. et al. Phage-Antibiotic Synergy Is Driven by a Unique Combination of Antibacterial Mechanism of Action and Stoichiometry. *mBio*. 2020;11(4):e01462-20. doi: 10.1128/mBio.01462-20.
31. Racenis K., Rezevska D., Madelane M., Lavrinovics E., Djebara S., Petersons A. et al. Use of Phage Cocktail BFC 1.10 in Combination With Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Femur Osteomyelitis-A Case Report. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:851310. doi: 10.3389/fmed.2022.851310.
32. Doub J.B., Chan B., Johnson A.J. Salphage: Salvage bacteriophage therapy for a chronic Enterococcus faecalis prosthetic joint infection. *IDCases*. 2023;33:e01854. doi: 10.1016/j.idcr.2023.e01854.
33. Mah T.F., O'Toole G.A. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol.* 2001; 9(1):34-39. doi: 10.1016/s0966-842x(00)01913-2.
34. Гордина Е.М., Божкова С.А. Бактериальные биопленки в ортопедии: проблема и возможные перспективы профилактики. *PMЖ*. 2021;8:29-32.  
Gordina E.M., Bozhkova S.A. Bacterial biofilms in orthopedics: the problem and possible prospects for prevention. *RMJ*. 2021;8:29-32. (In Russian).
35. Akanda Z.Z., Taha M., Abdelbary H. Current review-The rise of bacteriophage as a unique therapeutic platform in treating peri-prosthetic joint infections. *J Orthop Res*. 2018;36(4):1051-1060. doi: 10.1002/jor.23755.

#### Сведения об авторах

✉ Шералиев Таалайбек Усеналиевич  
Адрес: Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 17  
<https://orcid.org/0000-0002-7261-2730>  
e-mail: sheraliev.taalai@mail.ru

Самохин Александр Геннадьевич — канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-5599-3925>  
e-mail: motorist@inbox.ru

Таштанов Байкожо Рустамович  
<https://orcid.org/0000-0002-8553-9712>  
e-mail: b.tashtanov95@gmail.com

Корыткин Андрей Александрович — канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-9231-5891>  
e-mail: andrey.korytkin@gmail.com

Павлов Виталий Викторович — д-р мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-8997-7330>  
e-mail: pavlovdoc@mail.ru

#### Authors' information

✉ Taalaibek U. Sheraliev  
Address: 17, Frunze st., Novosibirsk, 630091, Russia  
<https://orcid.org/0000-0002-7261-2730>  
e-mail: sheraliev.taalai@mail.ru

Alexander G. Samokhin — Cand. Sci. (Med.)  
<https://orcid.org/0000-0001-5599-3925>  
e-mail: motorist@inbox.ru

Baikozho R. Tashtanov  
<https://orcid.org/0000-0002-8553-9712>  
e-mail: b.tashtanov95@gmail.com

Andrey A. Korytkin — Cand. Sci. (Med.)  
<https://orcid.org/0000-0001-9231-5891>  
e-mail: andrey.korytkin@gmail.com

Vitaliy V. Pavlov — Dr. Sci. (Med.)  
<https://orcid.org/0000-0002-8997-7330>  
e-mail: pavlovdoc@mail.ru