

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Гуляева Анна Эдуардовна

**ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ
ОПЕРАЦИЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛЛОМАТЕРИАЛОВ У БОЛЬНЫХ
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Петровский Александр Валерьевич

Москва – 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Эволюция в хирургическом лечении рака молочной железы, роль реконструктивных операций.....	12
1.2 Проблема инфекционных осложнений в реконструктивной хирургии молочной железы	15
1.3 Этиология, факторы риска инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ).....	20
1.4 Периоперационная антибиотикопрофилактика как ключевой фактор в борьбе с инфекционными осложнениями	26
1.5 Проблема нерационального использования антибиотиков и антибиотикорезистентность.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Общая характеристика исследования.....	35
2.2 Методы профилактики инфекционных осложнений на различных периоперационных этапах.....	38
2.2.1 Предоперационное планирование и подготовка	38
2.2.2 Особенности пери- и интраоперационного этапа.....	40
2.2.3 Послеоперационный период.....	45
2.3 Наблюдение за пациентами и диагностика ИОХВ.....	45
2.4 Статистический анализ данных.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1 Характеристика пациентов и проведенных вмешательств.....	50
3.2 Сравнительный анализ частоты инфекционных осложнений в исследуемых группах	59
3.3 Оценка влияния факторов риска на частоту возникновения инфекционных осложнений	66

3.4 Сравнительный анализ частоты побочных эффектов в исследуемых группах	68
3.5 Оценка результатов микробиологического исследования	69
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО РЯДА И ЦЕФАЛОСПОРИНОВ	74
4.1 Характеристика пациентов и проведенных вмешательств.....	74
4.2 Сравнительный анализ частоты инфекционных осложнений в исследуемых группах	82
4.3 Оценка влияния факторов риска на частоту возникновения инфекционных осложнений	87
4.4 Сравнительный анализ частоты побочных эффектов в исследуемых группах	88
4.5 Оценка результатов микробиологического исследования	89
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
ВЫВОДЫ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время занимает лидирующее положение среди онкологических заболеваний у женщин во всем мире и представляет собой одну из ключевых медико-социальных проблем. Согласно данным официальной статистики в России в 2023г. выявлено 82 500 случаев РМЖ, при этом отмечается неуклонный рост показателей заболеваемости. Так с 2013 по 2023гг. распространенность выросла с 391,7 до 541,7 случаев на 100 000 населения [1].

В наши дни методы ранней диагностики РМЖ дают возможность выявлять болезнь на начальных этапах. При этом наблюдается рост числа молодых пациенток, что закономерно усиливает акцент на качестве их жизни, особенно на эстетическом аспекте после лечения [2].

Несмотря на то, что в последнее время во всем мире наметилась тенденция к деэскалации в лечении РМЖ, расширились показания к выполнению органосохраняющих операций, в некоторых ситуациях мастэктомия по-прежнему остается единственной опцией хирургического лечения. Отек кожи, наличие противопоказаний для проведения адьювантной лучевой терапии, генетическая предрасположенность, обусловленная мутацией генов BRCA1/2, устойчиво положительные края резекции после повторного иссечения, наличие диффузных микрокальцинатов не позволяют сохранить молочную железу [3].

Мастэктомия, как радикальный способ удаления опухоли, часто приводит к серьезным психоэмоциональным проблемам, связанным с потерей женственности, сексуальной привлекательности и негативным влиянием на качество жизни в целом. Выполнение реконструктивно-пластических операций одномоментно или отсроченно улучшает эстетический результат, повышает удовлетворенность пациенток грудью и обеспечивает их психосоциальное благополучие [4].

Однако, применяемые в большинстве случаев биомедицинские устройства — имплантаты/ экспандеры могут оказаться объектами контаминации и стать причиной развития раневой инфекции. По данным литературы, частота инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) после реконструктивных операций на молочной железе варьирует от 4 до 35% [5,6]. Несмотря на проводимую консервативную, антибактериальную терапию около 60% больным требуется выполнение повторного оперативного вмешательства [7]. Это приводит к ухудшению эстетического результата, и что самое главное, послеоперационные осложнения способны вносить коррективы в намеченный план комбинированного лечения, а также отсрочить сроки проведения адъювантной терапии, что негативно сказывается на прогнозе онкологического заболевания [3].

Ключевое значение в решении вопроса послеоперационных инфекционных осложнений играет адекватное проведение периоперационной антибиотикопрофилактики, включающее соблюдение дозировки и длительности введения антибиотиков после операции [8].

В связи с неуклонным ростом устойчивости основных возбудителей инфекций к антибактериальным препаратам, вопрос о продолжительности ПАП приобретает особое значение. Как указано в руководствах, выпущенных Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), и в российских клинических рекомендациях, операции по реконструкции молочной железы классифицируются как "чистые". В связи с этим, в качестве профилактической меры рекомендуется однократное введение антибиотика. Если существует необходимость в продлении профилактического курса, препарат следует отменить не позже, чем через сутки после хирургического вмешательства. При этом наличие дренажей не является показанием для изменения тактики ведения пациентов. Продленная антибиотикопрофилактика возможна при крайне высоком риске развития инфекции, а также в ситуациях, когда инфекция может представлять серьезную угрозу для жизни пациента (например, в кардиохирургии,

при трансплантации органов) или когда лечение инфекции может повлечь за собой значительные финансовые издержки. [9,10].

В литературе вопрос о продолжительности ПАП на сегодня остается спорным. Представлены данные многих зарубежных исследований, сравнивающих эффективность различных режимов антибиотикопрофилактики, и, несмотря на то, что в большинстве из них, авторы приходят к выводу, что длительное применение антибиотиков не имеет преимуществ по сравнению со стандартной предоперационной антибиотикопрофилактикой, встречаются и противоположные результаты.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является оптимизация алгоритма периоперационной антибиотикопрофилактики после реконструктивных операций с использованием алломатериалов у больных раком молочной железы.

Задачи исследования

1. Оценить частоту развития инфекционных осложнений у больных со злокачественными новообразованиями молочной железы после реконструктивных операций с использованием алломатериалов, а также частоту инфекционных осложнений, приведших к реконструктивной неудаче.
2. Сравнить эффективность стандартной (24 часа) и пролонгированной (5 суток) антибиотикопрофилактики в послеоперационном периоде.
3. Сравнить частоту развития побочных эффектов антибактериальных препаратов у пациенток в группах стандартной и пролонгированной антибиотикопрофилактики.
4. Провести сравнительную оценку эффективности применения антибиотиков группы цефалоспоринов (цефазолин) и защищенных пенициллинов

(ампициллин+сульбактам) с профилактической целью в периоперационном периоде у больных РМЖ.

5. Выявить наиболее значимые факторы риска развития инфекционных осложнений.

6. Выявить основных возбудителей послеоперационных инфекционных осложнений и определить их чувствительность к антибактериальным препаратам.

7. Разработать оптимальную стратегию периоперационной антибиотикопрофилактики после реконструктивных операций у больных РМЖ.

Научная новизна

Впервые в России на значительном объеме клинического материала выполнена сравнительная оценка эффективности различных схем антибиотикопрофилактики при реконструктивных операциях с использованием алломатериалов у больных РМЖ. Проведен анализ влияния различных факторов на вероятность возникновения инфекционных осложнений, что влияет на выбор объема операции. Определена таксономическая структура основных возбудителей ИОХВ и их чувствительность к антибактериальным препаратам.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного исследования позволили разработать и внедрить в рутинную практику рациональный алгоритм антибиотикопрофилактики, который обладает достаточной клинической эффективностью и позволяет снизить риск развития инфекционных осложнений при реконструктивных операциях на молочной железе и определить оптимальный объем хирургического вмешательства. Разработаны и адаптированы стандартные критерии диагностики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, учитывая клинические проявления и возможности диагностического отдела нашей медицинской организации. Выявлены специфические для нашего учреждения факторы,

влияющие на частоту развития инфекционных осложнений, и разработаны персонализированные меры профилактики эндопротезной инфекции.

Ограничение длительности применения антибактериальных препаратов вносит вклад в борьбу с растущей глобальной проблемой устойчивости и резистентности микроорганизмов, а также приводит к снижению частоты побочных эффектов и улучшению качества жизни больных РМЖ.

Методология и методы исследования

Работа основана на результатах проспективного рандомизированного клинического исследования, включавшего пациентов отделения опухолей молочной железы отдела онкомамологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, которым была выполнена реконструкция по поводу РМЖ в период с октября 2023г. по август 2024г.

Объектом исследования стали 353 больных РМЖ, которые с помощью компьютерной программы были рандомизированы на две группы в зависимости длительности применения антибактериального препарата в послеоперационном периоде в соотношении 1:1.

Сбор и обработка материала выполнялись в специально разработанной базе с деперсонализированными данными пациентов с применением многопольных электронных таблиц Excel (Microsoft). Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0.

Положения, выносимые на защиту

1. Основным возбудителем ИОХВ после реконструкции с использованием алломатериалов по поводу РМЖ является *Staphylococcus aureus*, что необходимо учитывать при выборе препарата для периоперационной антибиотикопрофилактики. Антибиотик должен обладать выраженным бактерицидным действием в отношении этого возбудителя.

2. Отказ от длительного назначения антибактериальных препаратов в послеоперационном периоде с профилактической целью не увеличивает частоту инфекционных осложнений. Только в летние месяцы пролонгация антибиотикопрофилактики до 5 дней статистически значимо снижает частоту инфекционных осложнений.

3. Нецелесообразно назначение в послеоперационном периоде курсов системных антибиотиков только для «прикрытия», или «защиты» пациентов при отсутствии у них клинических симптомов и признаков инфекции. Подобная тактика назначения антибиотиков не предотвращает развитие инфекции и более того, способствует появлению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

4. Предшествующее противоопухолевое лечение (химиотерапия, лучевая терапия), ИМТ, наличие и длительность установки дренажа, тип эндопротеза не являются значимыми факторами риска развития ИОХВ и не могут служить показанием для продления антибиотикопрофилактики у больных РМЖ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п. 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний».

Степень достоверности и апробация результатов

Достаточное количество пациентов в исследуемых группах, обширный анализ литературных источников, использование современных методов обработки информации и статистического анализа делают полученные результаты достоверными. Сформулированные в тексте диссертации научные положения,

выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных и представлены в виде таблиц и рисунков. Разработанный в ходе исследования алгоритм антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений внедрен в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (приказ №331/П от 02.10.2024г. «О рациональном использовании антимикробных препаратов и организации микробиологического мониторинга в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России»).

Апробация диссертационной работы состоялась на научной конференции с участием отделения опухолей молочной железы отдела онкомамологии, отделения абдоминальной онкологии №5, отделения опухолей костей и мягких тканей №3 (реконструктивной пластической хирургии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения клинической фармакологии централизованных вспомогательных клинических подразделений, бактериологической лаборатории централизованного научно-клинического лабораторного отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 30 мая 2025 года, протокол № 191/25.

Основные положения диссертации доложены на научных конференциях:

- X Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2024», 3-7 июля 2024г., г. Санкт-Петербург

- XXVIII Российский онкологический конгресс, 12-14 ноября 2024г., г.Москва

- X Международный Конгресс по эстетической и реконструктивной хирургии молочной железы «Moscow Breast Meeting 2025 », 28 февраля – 2 марта 2025г., г. Москва

Публикации по теме диссертации

Гуляева А.Э. – автор 8 публикаций. По теме диссертации опубликовано 2 научные статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при

Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, который включает 120 источников, в том числе 43 отечественных и 77 зарубежных. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 24 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эволюция в хирургическом лечении рака молочной железы, роль реконструктивных операций

Хирургия опухолей молочной железы за всю историю своего существования претерпела значительные трансформации. Первые задокументированные свидетельства успешного оперативного вмешательства при раке молочной железы можно найти в «Истории» Геродота. Греческий врач Демокед выполнил персидской царице Атоссе мастэктомию по поводу воспалительного рака молочной железы, в результате чего спас ей жизнь [11]. Однако длительное время в большинстве случаев хирургическое лечение не приносило успеха, и многие женщины погибали от инфекционных или иных осложнений. Важнейшим шагом стала предложенная в 1891-1894гг. W.Holsted и W.Mayer операция, включавшая удаление молочной железы единым блоком с большой и малой грудными мышцами, а также подмышечно-подключичной-подлопаточной клетчатки с тремя уровнями регионарных лимфатических узлов. Более 100 лет эта операция являлась «золотым» стандартом в лечении больных раком молочной железы независимо от стадии заболевания [12-14].

Большой объем удаляемых тканей приводил к развитию тяжелых осложнений, ограничению функций верхней конечности, хроническому болевому синдрому. В 20 веке J. Madden предложил выполнение менее калечащей операции с сохранением обеих грудных мышц и удалением только молочной железы и первых двух уровней лимфоузлов [15]. По настоящее время данная модификация применяется при лечении местно-распространенных опухолей молочной железы.

Постоянно совершенствуемые программы скрининга рака молочной железы позволили выявлять заболевание на ранней стадии, что явилось поводом для дальнейшей дэскалации хирургического лечения. Следующим значимым шагом стало выполнение органосохранных операций с последующей

послеоперационной лучевой терапией. Опираясь на результаты ряда крупных рандомизированных исследований (IGR-Париж, NSABP-06, EORTC 10801, исследование Института онкологии им. Н.Н. Петрова), в 1990г. на конференции Национального института здоровья США (NIH) было заявлено о возможности выполнения органосохраняющей операции у пациенток с I и II стадией заболевания. Показатели общей выживаемости после секторальной резекции молочной железы с последующей адъювантной лучевой терапией были сопоставимы с показателями после мастэктомии, несмотря на больший риск локорегионарного рецидива в первом случае [16-20].

Успешные результаты неoadъювантной системной терапии, высокая частота полного патоморфологического регресса опухоли на фоне проводимого лечения позволили задуматься об отказе от выполнения любого оперативного вмешательства на первичном очаге. Такой новаторский подход вызвал противоречивые дискуссии в мировом сообществе. В настоящее время проводится несколько проспективных исследований в данном направлении у больных с pCR при HER2-положительном и тройном негативном раке молочной железы и, возможно, результаты этих исследований станут началом новой эпохи в лечении рака молочной железы [21].

Однако в некоторых ситуациях мастэктомия по-прежнему остается единственной опцией хирургического лечения. Наличие противопоказаний для проведения адъювантной лучевой терапии, генетическая предрасположенность, обусловленная мутацией генов BRCA1/2, устойчиво положительные края резекции после повторного иссечения, наличие диффузных микрокальцинатов, отек кожи не позволяют сохранить молочную железу [3]. Психологические последствия после мастэктомии негативно сказываются на качестве жизни этих больных, что в настоящее время особенно актуально, поскольку рак молочной железы в большинстве случаев является излечимым заболеванием, долгосрочную выживаемость можно ожидать у многих женщин. Необходимость получения более эстетичного результата наряду с соблюдением принципов радикальности лечения способствовали внедрению в онкологическую практику элементов

пластической хирургии. Выполнение реконструктивно-пластических операций одновременно или отсроченно улучшает эстетический результат, повышает удовлетворенность пациенток грудью и обеспечивает их психосоциальное благополучие [4].

На сегодняшний день в арсенале хирурга есть большой спектр методик реконструкции молочной железы, которые могут выполняться как одновременно при проведении мастэктомии, так и отсроченно после завершения всех этапов лечения онкологического заболевания. Для замещения дефекта используются аутокани (TRAM, DIEP, SGAP лоскуты), алломатериалы (экспандеры, имплантаты), либо их комбинации. Реконструкция с использованием эндопротезов может быть одноэтапной, когда клиническая ситуация позволяет сразу установить имплантат препекторально или с частичным мышечным укрытием, или двухэтапной, когда в условиях дефицита покровных тканей сначала необходимо установить временный эндопротез — экспандер, а затем после его экспансии заменить на постоянный силиконовый имплантат. Выбор того или иного метода реконструкции зависит от онкологической ситуации (стадии заболевания, проведенного лечения), конституциональных особенностей пациентки, состояния области реконструкции (расположения рубцов, состояния мягких тканей), состояния донорской зоны, общего состояния пациентки и ее желания [22].

Реконструкция алломатериалами на сегодняшний день занимает лидирующее положение. Согласно данным Американского общества пластических хирургов (American Society of Plastic Surgery) в 2023 году в Соединенных Штатах Америки (США) было выполнено 157 740 реконструкций молочной железы, 78% из них с использованием имплантатов или тканевых экспандеров [23]. Такие операции являются менее продолжительными и травматичными, сопровождаются более коротким восстановительным периодом, не требуют применения микрохирургической техники и в целом имеют более предсказуемые результаты [24,25]. Однако остается нерешенным вопрос

различных осложнений, связанных с наличием инородного материала в ране, одним из которых является инфицирование ложа эндопротеза [26].

1.2 Проблема инфекционных осложнений в реконструктивной хирургии молочной железы

Инфекционные осложнения остаются одной из ведущих проблем в хирургической практике. В 1992 году в медицинскую практику вошло определение понятие ИОХВ, обозначающее одну из основных форм инфекций, связанных с предоставлением медицинской помощи и развивающихся после хирургических вмешательств. Под ИОХВ подразумеваются инфекции, которые развиваются в тканях области операции в течение первых 30 дней после хирургического вмешательства. При наличии имплантатов этот период увеличивается до одного года [27]. Согласно рекомендациям Национальной системы безопасности здравоохранения США, при эндопротезировании период наблюдения за возможными инфекционными осложнениями составляет 90 дней. [28].

Частота развития послеоперационных инфекционных осложнений зависит в значительной степени от «чистоты» операционной раны и вида хирургического вмешательства [29]. Так, классификация National Research Council (NRC), созданная в США в 1964г. и позднее подвергшаяся лишь незначительным изменениям, разделяет операционные раны на «чистые», «условно-чистые», «загрязненные» (контаминированные) и «грязные» (инфицированные) [30]. При «чистых» операциях частота ИОХВ составляет от 2 до 7%, в то время как при «грязных» может достигать 40% [31].

По данным CDC в 2015 году зарегистрировано 110 800 случаев ИОХВ после операций, выполненных в стационарных условиях [32], при этом ИОХВ составляют около 20% среди всех инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [33].

Согласно данным Государственного доклада о санитарно-эпидемиологической ситуации в РФ за 2019 год, в России ежегодно регистрируется в среднем 0,7-0,8 эпизодов инфицирования, связанного с оказанием стационарной медицинской помощи, на 1000 пациентов (25 463 случая) [34]. В структуре инфекций, возникающих при оказании медицинской помощи, с 2016 года ИОХВ занимают вторую позицию, составляя в среднем 23,2% от общего числа [35].

После реконструктивных операций на молочной железе с использованием алломатериалов, несмотря на то, что они являются также «чистыми», частота инфицирования ложа эндопротеза несколько выше и составляет от 4 до 35% [5,6], при этом около 70% инфекций возникает в первые 90 дней после операции [36].

Возникающие клинически значимые инфекционные осложнения приводят к более продолжительному нахождению пациента в больнице. Это, в свою очередь, вызывает потребность в использовании антибактериальных препаратов резерва, что стимулирует развитие резистентности у микроорганизмов и формирование внутрибольничных штаммов.

Кроме того, нередко возникает необходимость в повторных хирургических вмешательствах, вне зависимости от проводимой антибактериальной терапии. Развитие инфекций в области раны приводит к увеличению прямых расходов на оказание медицинской помощи и влечет за собой значительные финансовые потери. [29]. Так, в исследовании P.J. Cruse показано, что ИОХВ увеличивает пребывание пациента в больнице примерно на 10 дней и стоит дополнительно 2000 долларов США [37]. А в исследовании M. Olsen и соавт. стоимость одного случая ИОХВ после реконструкции молочной железы составила 4091 доллар США [38].

Возникающие послеоперационные осложнения способны внести коррективы в намеченный план лечения онкологического заболевания, привести к задержкам начала адъювантной терапии, и, в конечном итоге, негативно отразиться на перспективах излечения болезни. В 2015 году были представлены

результаты исследования S.M. Beecher, в котором авторы наглядно продемонстрировали, что риск развития системного рецидива значительно выше у пациентов, у которых возникали послеоперационные осложнения, по сравнению с теми, у кого их не было ($p < 0,0001$). В анализ были включены данные 229 пациенток, которым была выполнена одномоментная с онкологическим этапом реконструкция молочной железы. В 19% случаев зафиксирована раневая инфекция в раннем послеоперационном периоде. Безрецидивная 5-летняя выживаемость у пациентов с осложнениями составила 64%, в то время как у пациентов без осложнений послеоперационной раны - 91% ($p < 0,0001$) [39].

Редким, но достаточно грозным последствием ИОХВ после реконструкции молочной железы является остеомиелит ребер. Хотя перипротезная инфекция и остеомиелит ребер как отдельные состояния хорошо описаны в литературе, во всем мире было зарегистрировано только 5 случаев остеомиелита ребер или грудины, связанных с установкой имплантата. L. Watson и соавт. в 2018 году представили клинический случай пациентки, у которой более чем через 12 месяцев после успешной реконструкции молочной железы имплантатом развилась клинически значимая инфекция ложа эндопротеза, вызванная *Staphylococcus epidermidis*. После удаления имплантата интраоперационно обнаружен некроз ребра/остеомиелит, по поводу которого пациентка получала дальнейшее лечение [40].

Наличие в организме пациента инородного материала значительно увеличивает вероятность развития девайс-ассоциированных инфекций. Производители имплантатов/экспандеров непрерывно совершенствуют технологии изготовления своей продукции, которые позволяют создать умеренно текстурированную поверхность, оптимальную для контакта с окружающими тканями. Однако, несмотря на все это, микроорганизмы обладают способностью к быстрой адгезии к поверхности инородного материала и формированию биопленки при попадании в рану. Биопленка – это сложно организованное сообщество микроорганизмов, заключенное в матрикс из собственных продуктов жизнедеятельности. Микроорганизмы в таких конгломератах отличаются высокой

устойчивостью к агрессивным факторам окружающей среды: УФ-облучение, изменение pH среды, высыхание. Многие антибактериальные препараты не способны проникать через биопленки. В условиях дефицита кислорода и питательных веществ, скорость роста бактериальных клеток замедляется, и происходит их переход из нормального состояния в латентную форму, что делает микроорганизмы устойчивыми к большинству антибиотиков [41 - 45].

Субклиническая инфекция в виде биопленок рассматривается рядом авторов в качестве потенциальной причины развития капсулярной контрактуры и анапластической имплантат-ассоциированной крупноклеточной лимфомы [46].

Формирование капсулы есть нормальный ответ организма на инородное тело, а зрелая капсула состоит из тех же клеток, что и обычный рубец. В большинстве случаев капсула тонкая, мягкая и ее наличие никак не ощущается пациенткой и не сказывается на эстетическом результате. Тем не менее, в некоторых ситуациях, возможно патологическое утолщение капсулы, называемое капсулярной контрактурой. Наличие капсулярной контрактуры приводит к появлению болей, изменению формы реконструированной железы, нарушению ее контуров, смещению и деформации имплантата [47]. Механизмы, лежащие в основе патогенеза капсулярной контрактуры, до конца не изучены. Среди основных этиологических факторов выделяют тип поверхности имплантата, особенности хирургической техники при выполнении операции, недостаточный размер сформированного кармана, индивидуальная склонность пациентки к образованию келоидных рубцов, нарушение чувствительности ткани молочной железы к нейромедиаторам (гистамин, серотонин и др.), что способствует развитию воспалительного отека [48,49]. Немаловажная роль в развитии капсулярной контрактуры отводится бактериальной контаминации. Tamboto H. и соавт. (2010) на свиной модели продемонстрировали связь между субклинической инфекцией, образованием биопленок и капсулярной контрактурой. В этой свиной модели авторы инокулировали различные участки имплантата биопленкообразующей *S. epidermidis* и отметили статистически значимую связь между инокуляцией и развитием капсулярной контрактуры – риск развития

контрактуры увеличился в четыре раза [50]. В исследованиях Rajkos A и др. и Virden C.P. и др. (2020), авторы также отмечают достоверную корреляцию между бактериальной контаминацией и частотой возникновения капсулярной контрактуры [51].

Большой интерес для исследователей представляет оценка влияния покрытия имплантата на уровень контаминации его микроорганизмами и вероятность развития капсулярной контрактуры. Современные производители грудных имплантатов предоставляют широкий выбор эндопротезов, различных не только по форме, профилю и объему, но и по типу поверхности. Имплантаты могут иметь гладкое или текстурированное покрытие, при этом последние могут быть микротекстурированными, макро-, нано- и среднетекстурированными, всего около 13 разных видов, выпускаемых ведущими мировыми производителями Mentor Siltex, Allergan Biocell, Nagor Nagotex, Polytech POLYtxt. James G.A. и соавт. в своем исследовании (2019) сравнивали формирование биопленки на имплантатах с различной площадью поверхности и шероховатостью, и оказалось, что более грубые текстуры грудных имплантатов с большей площадью поверхности (Siltex и Biocell) накапливают больше биопленки, чем более гладкие текстуры с меньшей площадью поверхности (Silk и Velvet) [52]. Результаты работы Jasombs и соавт. (2014) также показывают, что текстурированные имплантаты развивают значительно более высокую нагрузку бактериальной биопленки по сравнению с гладкими имплантатами, однако при эксплантации не было выявлено значительной разницы ($p = 1,0$) в наличии капсулярной контрактуры (степень по Бейкеру III и IV) между гладкими (83 %) и текстурированными имплантатами (84 %) [53].

Редко встречающимся и малоизученным осложнением реконструктивно-пластических операций является анапластическая крупноклеточная имплантат-ассоциированная лимфома (BIA-ALCL). С момента первого описания в 1997 году в настоящее время зарегистрировано более 1100 случаев по всему миру. Патологические механизмы BIA-ALCL остаются неясными, вероятно, это многофакторный процесс, сочетающий бактериальную колонизацию,

хроническое воспаление и генетическую восприимчивость. По мнению ряда авторов, повышение риска развития этой лимфомы связано с разновидностью имплантата, а именно с текстурой его поверхности. Одна из гипотез, которая могла бы объяснить патогенез ВІА-ALCL, заключается в большей тенденции бактериальной биопленки к колонизации поверхности текстурированных имплантатов по сравнению с гладкими имплантатами и возникающем в результате хроническом воспалении, которое у предрасположенных лиц может привести к опухолеобразованию [54]. В поддержку гипотезы хронического воспаления Lechner M. и соавт. [55] обнаружили высокую продукцию цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, связанных с Т-клетками, в своей модели ВІА-ALCL. М. Kadin и соавт. (2016) [56] высказали предположение, что патогенез ВІА-ALCL связан с хронической бактериальной стимуляцией Т-клеток памяти в тканях капсулы имплантата и, как следствие, их активной пролиферацией, приводящей впоследствии к развитию ВІА-ALCL [57].

Таким образом, проблема инфекционных осложнений в онкологии в целом и в хирургии опухолей молочной железы в частности, является особенно актуальной.

1.3 Этиология, факторы риска ИОХВ

Согласно формуле CDC существуют три переменные, которые влияют на риск развития ИОХВ:

$$\frac{\text{Доза микробной контаминации} \times \text{Вирулентность}}{\text{Резистентность организма пациента}} = \text{Риск ИОХВ [30].}$$

Резистентность организма пациента

Непременным фактором, предшествующим раневой инфекции, является микробная контаминация зоны операции [29].

Спектр наиболее вероятных возбудителей определяется областью операции и локальными особенностями конкретного стационара [58]. Грамположительные бактерии, особенно виды *Staphylococcus* (*Staphylococcus aureus*, коагулазоотрицательные стафилококки), доминируют в микробиологическом ландшафте инфекций при реконструкции молочной железы с использованием алломатериалов. Реже встречаются энтерококки, псевдомонады, протеи [59].

В большинстве случаев источником инфекции является эндогенная флора, колонизирующая кожу и слизистые оболочки пациента. Среди внешних источников наиболее значимыми являются медицинский персонал, члены хирургической бригады (особенно носители *S.aureus*), воздух в операционной, инструменты, шовный материал, расходные материалы, используемые во время операции [30].

На частоту возникновения ИОХВ кроме того оказывает влияние наличие у пациента тех или иных факторов риска, связанных с его общим состоянием, наличием сопутствующих патологий, характером основного заболевания и проводимым специальным лечением.

Многие исследования были направлены на определение демографических данных пациентов и сопутствующих заболеваний, влияющих на риск инфицирования имплантатов. Kato Н. И соавт. в своей работе, опубликованной в 2013г. провели ретроспективный анализ данных 981 пациентки, перенесшей реконструкцию молочной железы с использованием тканевого экспандера. Инфекция была отмечена у 47 пациентов (4,79%). При множественном логистическом регрессионном анализе диабет, повторные установки экспандера, большой размер экспандера (≥ 400 см³), послеоперационная гормональная, предоперационная химиотерапия и мастэктомия с сохранением соска были определены как факторы риска развития инфекционных осложнений [60].

В систематическом обзоре Mgrad М. и соавт. (2022) были объединены результаты 33 исследований, включающих в общей сложности более 100 000 человек, и изучены потенциальные корреляции между факторами риска и

осложнениями после реконструкции молочной железы. Авторы пришли к выводу, что такие факторы риска, как возраст, курение, высокое кровяное давление и индекс массы тела (ИМТ), оказывают большое влияние на осложнения после реконструкции груди, а у пациентов с факторами риска наблюдается высокий уровень развития инфекции [61].

Помимо общепринятых в хирургической практике факторов риска развития ИОХВ, онкохирургии присуще наличие дополнительных специфических черт, которые могут увеличить вероятность развития послеоперационных инфекций. Пациентам после операции могут потребоваться другие терапевтические этапы, такие как лучевая терапия, неоадьювантная и адьювантная химиотерапия или гормональная терапия. Все эти методы обременены возникновением побочных эффектов, которые могут потенциально помешать реконструктивным процедурам.

Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) является стандартом в лечении рака молочной железы, основными целями которой являются уменьшение объема первичной опухоли, размеров и количества пораженных лимфатических узлов, увеличение числа органосохраняющих операций, планирование адьювантного лечения в зависимости от патоморфоза в остаточной опухоли.

Адьювантная химиотерапия часто необходима для достижения адекватного контроля над течением заболевания. С другой стороны, оказывая губительное воздействие на здоровые клетки, происходит нарушение клеточного и гуморального иммунитета, нарушаются процессы репарации тканей, что может привести к повышению риска развития ИОХВ. Тем не менее, данные многочисленных исследований не доказали прямое отрицательное влияние неоадьювантной и адьювантной химиотерапии на частоту осложнений после реконструктивных операций на молочной железе [62-64]. Так, в ретроспективном многоцентровом исследовании Nogi H. и соавт. (2024г.) оценивалось влияние НАХТ на частоту послеоперационных осложнений при реконструктивных операциях на молочной железе. Всего в анализ были включены данные 4726 пациентов, 10% из них получали неоадьювантную лекарственную терапию. В

течение периода наблюдения 76 месяцев раневая инфекция развилась у 152 больных (3,6%) после НАХТ и у 23 (4,9%) в контрольной группе. Статистической разницы получено не было ($p=0,16$) [65].

В метаанализе Nag S. и соавт., опубликованном в апреле 2024г. оценивалось влияние неoadьювантного системного лечения на общее количество осложнений, показатели ИОХВ и частоту потери эндопротеза у пациентов, перенесших реконструкцию молочной железы. Проанализированы данные 22 исследований с общим количеством пациентов 3680 человек. При реконструкциях с использованием имплантатов/ тканевых экспандеров общая частота осложнений составила 19,6% в группе с НАХТ и 24,2% в группе без предшествующего лекарственного лечения, $p=0,069$; частота ИОХВ 7,9% и 5,1%, $p=0,073$; частота потери эндопротеза 17,4% и 13,3%, $p=0,072$ соответственно. Аналогичные данные получены и при реконструкциях аутологичными лоскутами (общая частота осложнений 23,4% и 17,7%, $p=0,076$; частота ИОХВ 5,3% и 3,4%, $p=0,108$; частота потери эндопротеза 3,1% и 4,4%, $p=0,393$). И хотя авторы приходят к выводу, что НАХТ не влияет на частоту осложнений, независимо от типа реконструкции, различия между группами пациентов близки к достоверным [66].

Лучевая терапия требуется почти 40% пациенток, перенесших мастэктомию. Показаниями к ее выполнению являются большой размер опухоли (>5 см), поражение регионарных лимфатических узлов, наличие неблагоприятных факторов прогноза (лимфоваскулярная и периневральная инвазия, локализация опухоли в медиальных квадрантах, степень злокачественности опухоли). Адьювантная лучевая терапия приводит к снижению риска развития локорегионарного рецидива и достоверно улучшает общую и безрецидивную выживаемость пациенток [67,68]. Однако, несмотря на свои терапевтические преимущества, лучевая терапия может приводить к реконструктивным неудачам. Снижение количества и качества микрососудистого кровоснабжения, ишемия, воспалительные процессы могут приводить к развитию некроза тканей, протрузии эндопротеза в раннем периоде или фиброзу тканей молочной железы и возникновению капсулярной контрактуры в более позднем периоде. Такие

изменения мягких тканей сложно поддаются коррекции и часто приводят к неприемлемым эстетическим результатам [69-71].

В крупном многоцентровом исследовании MROC [72] сравнивалась частота осложнений после одномоментной реконструкции у пациенток, получавших (n=622) и не получавших (n=1625) лучевую терапию. В течение периода наблюдения 2 года у 38,9% больных, получавших ЛТ возникло как минимум одно осложнение, в группе пациенток без ЛТ частота осложнений составила 21,8%. В исследовании Gfrerer L. и соавт. (2015) частота ИОХВ, приведших к потере эндопротеза составила 2,93%. Однофакторный логистический регрессионный анализ показал, лучевая терапия (ОШ 1,95 $p < 0,05$) оказалась статистически значимым предиктором развития инфекционных осложнений [73]. Kearney AM и соавт. также пришли к выводу, что после проведения лучевой терапии, пациенты чаще сталкиваются с развитием инфекционных осложнений. В анализ были включены 210 пациентов (265 молочных желез). Частота ИОХВ в группе больных с лучевой терапией составила 20% против 2,6% в группе без лучевой терапии ($p = 0,001$), частота удаления экспандера 26% против 8,3% ($p = 0,007$) [74].

Еще одним из возможных факторов риска развития послеоперационных осложнений, в том числе инфекционных, является длительная лимфоррея и формирование серомы в области послеоперационной раны. Объем операции, выполненной на лимфатическом коллекторе, напрямую влияет на длительность лимфорреи. На сегодняшний день у пациентов с клинически интактными лимфатическими узлами (cN0) «золотым» стандартом является выполнение биопсии «сторожевого» лимфатического узла для оценки распространенности болезни, при этом его применение не оказывает влияния на качество жизни пациенток [75,76]. Однако в случае N+, больным РМЖ выполняется подмышечная лимфаденэктомия. При этом удаление лимфатических узлов проводится единым блоком с клетчаткой подмышечной области и сопровождается пересечением многих лимфатических путей, что, в конечном

итоге, приводит к нарушению физиологической целостности лимфатической системы [77].

М. Nahabedian и соавт. (2003) были одними из первых, кто предположил связь между диссекцией лимфатических узлов и инфицированием имплантата. По результатам их исследования, включавшего 168 реконструкций молочной железы, было высказано предположение, что одновременная диссекция лимфатических узлов была связана с 6,29-кратным повышением вероятности инфицирования имплантата [78].

В исследовании F. Wang и соавт. (2016) проанализировано 776 случаев выполнения мастэктомии с сохранением кожи, проведенных у 489 пациенток, которые соответствовали критериям включения в это исследование со средним общим периодом наблюдения 26 месяцев. Биопсия сторожевого лимфатического узла была связана с повышенным риском расхождения раны (ОР - 2,3; 95% ДИ: 1,16 - 4,6) и инфекциями, требующими пероральных антибиотиков (ОР - 1,98; 95% ДИ: 1,01 - 3,9) по сравнению с отсутствием диссекции лимфатических узлов. Диссекция подмышечных лимфатических узлов была связана с повышенным риском расхождения раны (ОР - 4,8; 95% ДИ: 2,4 - 9,9); инфекции, требующие пероральных антибиотиков (ОР - 4,5; 95% ДИ: 2,3–8,8), внутривенных антибиотиков (ОР - 4,1; 95% ДИ: 2,0–8,1) и потеря имплантата (ОР - 8,6; 95% ДИ: 3,1–23,5) по сравнению с отсутствием диссекции лимфатических узлов. Кроме того, когда диссекция подмышечных лимфатических узлов сравнивалась с биопсией сторожевого лимфатического узла, диссекция подмышечных лимфатических узлов была связана с повышенным риском расхождения раны (ОР - 2,1; 95% ДИ: 1,27–3,4); инфекции, требующие перорального приема антибиотиков (ОР - 2,3; 95% ДИ: 1,35–3,8), внутривенного введения антибиотиков (ОР - 2,4; 95% ДИ: 1,38–4,1) и потеря имплантата (ОР - 3,8; 95% ДИ: 1,87–7,6) [79].

Рассматривая сроки реконструкции, Alderman A. и соавт. (2002) обнаружили, что одномоментные реконструкции молочной железы были связаны с более высокими показателями осложнений, независимо от типа реконструкции,

с тенденцией к более высокому уровню инфицирования при реконструкциях с использованием алломатериалов по сравнению с аутологичными реконструкциями (35,4% против 17,9%) [80]. Обзор NSQIP, в который было включено 2285 реконструкций молочной железы на основе экспандеров, проведенный Cohen J. и соавт. (2015), также показал, что уровень инфицирования был самым высоким при мастэктомии и одномоментных реконструктивных процедурах с использованием экспандера [81].

В каждом медицинском учреждении разрабатываются собственные протоколы профилактики инфекционных осложнений, учитывающие факторы риска, характерные именно для данного стационара. Ключевыми элементами этих протоколов являются строгое соблюдение правил асептики и антисептики, санация носителей инфекции среди больных и медицинского персонала, а также антибиотикопрофилактика хирургической инфекции [82].

1.4 Периоперационная антибиотикопрофилактика как ключевой фактор в борьбе с инфекционными осложнениями

Ведущую роль в решении проблемы послеоперационных инфекций, несомненно, играет рациональная периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП). Ее основной целью является снижение микробной обсемененности тканей во время операции до уровня, при котором собственные защитные силы макроорганизма не позволяют развиваться клинически выраженной инфекции [29]. Целесообразность антибиотикопрофилактики в принципе уже давно не вызывает сомнений, а дискуссии в мировом сообществе ведутся лишь по вопросу выбора оптимального антибиотика и режима его введения с точки зрения максимальной клинической эффективности и фармакоэкономической обоснованности [82].

Выбор препарата для антибиотикопрофилактики обусловлен его обязательным бактерицидным действием в отношении наиболее значимых микроорганизмов, хорошей тканевой проницаемостью, переносимостью, оптимальным соотношением эффективность-безопасность-стоимость. Таким

требованиям отвечают, а потому часто используются в клинической практике цефалоспорины I или II поколения — цефазолин или цефураксим, а также ингибиторзащищенные пенициллины — амоксициллин/клавулат, ампициллин/сульбактам [83].

Амоксициллин/клавулат - комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты - ингибитора бета-лактамаз. Действует бактерицидно, угнетает синтез бактериальной стенки. Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы): *Staphylococcus aureus*; аэробных грамотрицательных бактерий: *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis*. Период полувыведения составляет 1,3 часа [84]. При этом следует отметить, что амоксициллин/клавулат входит в схемы антибиотикотерапии многих инфекций, в том числе является препаратом первой линии в лечении сепсиса, тяжелых пневмоний, фебрильной нейтропении, что ограничивает его применение в качестве препарата для ПАП в тех стационарах, где встречаются такие состояния [85].

Цефазолин — цефалоспориновый антибиотик I поколения. Действует бактерицидно. Обладает широким спектром противомикробного действия. Активен в отношении грамположительных (*Staphylococcus* spp., не продуцирующие и продуцирующие пенициллиназу, *Streptococcus* spp., *Pneumococcus* spp., *S. diphtheriae*, *B. anthracis*), так и грамотрицательных микроорганизмов (*N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp.). Активен также в отношении *Spirochaetaceae* и *Leptospiraceae*. Препарат не эффективен в отношении *P. aeruginosa*, индол-положительных штаммов *Proteus* spp., *M. tuberculosis*, анаэробных микроорганизмов. Период полувыведения — 1,4-1,8 часа [86].

Ампициллин/сульбактам - комбинированное антибактериальное средство широкого спектра действия. Ампициллин - антибиотик из группы полусинтетических пенициллинов, бактерицидное действие которого связано с угнетением синтеза белков клеточной стенки микроорганизмов. Сульбактам -

необратимый ингибитор бета-лактамаз; расширяет спектр активности ампициллина в отношении устойчивых штаммов, резистентность которых развивается под воздействием бета-лактамаз. Комбинация ампициллин+сульбактам проявляет активность в отношении аэробных грамположительных бактерий - *Staphylococcus aureus* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазу), *Staphylococcus epidermidis* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазу), *Staphylococcus saprophyticus* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазу), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (в т.ч. штаммы, устойчивые к пенициллину), *Streptococcus* spp. группы *viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*; аэробных грамотрицательных бактерий - *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella* spp., *Neisseria gonorrhoeae* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазу), *Moraxella catarrhalis* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазу), *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae* (в т.ч. штаммы, устойчивые к ампициллину), *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*; анаэробных микроорганизмов - *Bacteroides* spp., включая *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* spp. (кроме *Clostridium difficile*), *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. Период полувыведения – 1 час [87].

Конкурентным преимуществом ампициллин/сульбактама по сравнению с цефазолином и амоксициллин/клавуланатом являются эффективность в отношении большего числа грамположительных микроорганизмов, в том числе *Staphylococcus epidermidis*, который встречается в микробиологической структуре возбудителей ИОХВ после реконструкции молочной железы. Кроме того, ампициллин/сульбактам имеет выраженную антианаэробную активность. Реже используется в качестве препарата для антибактериальной терапии. Однако недостатком является короткий период полувыведения, что требует дополнительного интраоперационного введения препарата [88].

Предоперационно антибиотик вводится за 30-60 мин до начала операции, что позволяет достичь необходимой его концентрации в тканях к моменту разреза. При продолжительности операции, превышающей 2 периода

полувыведения препарата, производится повторное интраоперационное введение разовой дозы антибиотика [83]. В исследовании D. Classen и соавт. (1992) было продемонстрировано, что при введении антибиотика ранее, чем за 2 часа до операции, частота послеоперационной инфекции составляет 3,8% по сравнению с 0,5% при введении антибиотика за 1 час до разреза. Если же антибиотик вводился уже после операции (через 8-9 часов), частота раневой инфекции достигала 5% [89].

В связи с неуклонным ростом устойчивости основных возбудителей инфекций к антибактериальным препаратам, вопрос о продолжительности ПАП приобретает особое значение. Как указано в руководствах, выпущенных Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), и в российских клинических рекомендациях, операции по реконструкции молочной железы классифицируются как "чистые". В связи с этим, в качестве профилактической меры рекомендуется однократное введение антибиотика. Если существует необходимость в продлении профилактического курса, препарат следует отменить не позже, чем через сутки после хирургического вмешательства, даже при наличии дренажной системы. Более длительное применение антибиотиков допустимо при крайне высоком риске развития инфекции, а также в ситуациях, когда инфекция может представлять серьезную угрозу для жизни пациента (например, в кардиохирургии, при трансплантации органов) или когда лечение инфекции может повлечь за собой значительные финансовые издержки [9,10]. Тем не менее, анализ данных литературы показал, что ряд авторов считают целесообразным продление антибиотикопрофилактики в послеоперационном периоде до трех, пяти, семи дней, или до удаления дренажа. Так, J. Clayton и соавт. в 2012г. представили отчет о ретроспективном сравнительном анализе 250 пациенток, перенесших реконструкцию молочной железы и получавших в одном случае предоперационную и послеоперационную антибиотикопрофилактику (116 пациенток), а в другом — только одну дозу антибиотика перед операцией (134 пациентки). Антибиотиком выбора являлся цефазолин, при аллергии на пенициллины пациентки получали клиндамицин или ванкомицин. Общая частота

инфекций области хирургического вмешательства увеличилась с 18,1% до 34,3% соответственно ($p = 0,004$). Частота инфекций, явившихся причиной повторной операции, увеличилась с 4,3% до 16,4% ($p = 0,002$). Ожирение, лучевая терапия в анамнезе, использование эндопротезов являлись факторами риска развития ИОХВ. Анализ полученных данных показал, что отказ от послеоперационной антибиотикопрофилактики при протезировании молочной железы связан с повышенным риском инфицирования области хирургического вмешательства, повторной операции и, следовательно, реконструктивной неудачи [90].

В систематическом обзоре Naisi Huang и соавт. (2015) проанализированы результаты 13 исследований по проведению антибиотикопрофилактики в области хирургии молочной железы с использованием протезов, опубликованных до 2014г. В анализ было включено 2438 пациентов, которым проводился либо короткий курс антибиотикопрофилактики (24 часа), либо продленный курс (более 24 часов). Частота ИОХВ в первой группе составила 11,1%, во второй — 4,6%. Отмечено статистически значимое снижение инфекционных осложнений в группе продленной антибиотикопрофилактики ($p = 0,01$). В последней группе вероятность развития инфекции была на 37% ниже. Примечательно, что только 3 исследования были проспективными, остальные — ретроспективные [91].

Однако было проведено немало исследований, результаты которых свидетельствуют о равной эффективности длительного назначения антибиотиков с профилактической целью и короткого курса. Ketlin Monroig с соавт. в 2020г. представили результаты ретроспективного исследования, включавшего 660 пациенток, которым была выполнена одномоментная реконструкция с помощью тканевого экспандера. Из них у 85 больных (12,9%) развилась инфекция области хирургического вмешательства. 56 из них (65,9%) получали в качестве профилактики внутривенные антибиотики в течение 24 часов после операции, затем послеоперационный курс пероральных антибиотиков, а 29 пациенток (34,1%) получали только внутривенные антибиотики первые 24 часа после операции. Периоперационным антибиотиком выбора был цефазолин 1-2 г внутривенно, с заменой на клиндамицин при наличии у больного аллергии на пенициллины и

цефалоспорины. В послеоперационном периоде назначались пероральные цефалоспорины (цефадроксил) или клиндамицин с переменной продолжительностью. При этом в обеих группах существенных различий в демографических факторах, предшествующей предоперационной химиотерапии или лучевой терапии отмечено не было. Во второй группе значительно увеличивалась частота встречаемости грамположительных микроорганизмов (46,4% против 72,4%, $p = 0,022$) и *Staphylococcus aureus* (21,4% против 55,2%, $p = 0,002$). Потеря имплантата между группами была почти одинаковой (62,5% против 62,1% соответственно, $p = 0,969$). Авторы пришли к выводу, что длительное послеоперационное применение антибиотиков не защищало от общих высоковирулентных инфекций или потери имплантата [92].

В рандомизированном исследовании, опубликованном В. Т. Phillips и соавт., в 2016г. представлены данные 112 пациенток, которым выполнялась одномоментная реконструкция молочных желез с использованием бесклеточного дермального матрикса (ADM). Все пациентки перед операцией получали цефазолин (1,0г или 2,0г) или клиндамицин (600 или 900 мг) внутривенно капельно при аллергии на пенициллины. Режим дозирования варьировал в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). При необходимости повторная интраоперационная доза вводилась через 4-6 часов. Первая группа больных (62 человека) получала антибиотики в течении 24 часов после операции. Вторая группа (50 человек) также получала сначала внутривенные антибиотики 24 часа, затем пациентки продолжали принимать пероральные антибиотики (цефалексин или клиндамицин) до удаления дренажей. Дренаж удалялся при объеме выделяемой жидкости менее 30 см³. ИОХВ была диагностирована у 12 пациентов в 1-й группе и у 11 во 2-й группе (19,4% против 22%, $p = 0,82$). Частота потери имплантата в первой группе составила 14% (7 человек), а во второй — 4,8% (3 человека). Пациенты с сахарным диабетом, послеоперационной серомой или расхождением швов были более склонны к развитию ИОХВ ($p < 0,02$). В заключении авторы пришли к выводу, что 24-часовой курс

антибиотикопрофилактики эквивалентен длительному пероральному приему антибиотиков [93].

Jessica Gahm и соавт. в 2022г. представили результаты проспективного исследования, в котором было проанализировано 698 реконструкций молочных желез с помощью имплантатов. В качестве периоперационной антибиотикопрофилактики применяли клоксациллин или клиндамицин. Пациентки были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. Первой группе больных антибиотик вводился однократно, второй — в течение 5-7 дней после операции. За период наблюдения 6 месяцев 30 пациенткам (4,3%) удалили имплантат из-за ИОХВ. Не было существенной разницы между группами в отношении первичного исхода удаления имплантата (отношение шансов [ОШ], 1,26; 95% ДИ, 0,69-2,65; $p = 0,53$). Результаты исследования показали, что многократная профилактика антибиотиками не превосходит схему однократной дозы в предотвращении ИОХВ и удалении протезов, но сопряжена с более высоким риском развития побочных эффектов, связанных с приемом антибиотика (16,4% против 10,7%, $p = 0,03$) [94].

В исследовании, опубликованном в 2016г., М. McCullough и соавт. приходят к противоположным выводам. Продолжительное профилактическое назначение антибиотиков, по их мнению, не снижает общий риск ИОХВ после реконструкции груди с помощью экспандера, но может влиять на структуру устойчивости к антибиотикам при возникновении инфекций. Из 378 пациенток, перенесших реконструкцию молочной железы с использованием экспандера, 200 больных при выписке получали пероральные антибиотики, частота ИОХВ в этой группе составила 12%. Вторая группа (178 больных) не получали пероральные антибиотики длительно, частота ИОХВ - 13,5% [95].

В исследования Fak Mazari и соавт., опубликованного в 2021г. выделяют 4 группы больных: первая ($n=20$) получала антибиотик однократно, вторая ($n=17$) — 24 часа, третья ($n=51$) — в течение 5-7 дней, четвертая ($n=32$) - до удаления дренажей. Не было статистически значимой разницы ($p > 0,05$) между режимами в отношении потери имплантата, раневой инфекции [96].

Представленные данные свидетельствует о том, что в настоящий момент в клинической практике не существует стандартной общепринятой схемы антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений при реконструктивных операциях на молочной железе.

1.5 Проблема нерационального использования антибиотиков и антибиотикорезистентность

Длительность профилактического применения антибиотиков играет важную роль не только в профилактике инфекций, но и в повышении риска формирования устойчивых штаммов микроорганизмов.

Наступление эпохи антибиотикотерапии, берущей начало с открытия пенициллина Флемингом, без сомнения, стало одним из самых значимых прорывов в истории медицины. [97]. Заметные достижения в области борьбы с инфекционными заболеваниями послужили толчком для масштабных научных изысканий. Эти исследования оперативно принесли плоды: в течение двух десятилетий появилось множество новых групп антимикробных препаратов, обладающих различными механизмами действия. Однако эволюция микроорганизмов, их стремление к сохранению жизнеспособности в новых условиях привели к феномену антибиотикорезистентности. В 1945 году, во время вручения Нобелевской премии, Александр Флеминг акцентировал внимание на том, что бактерии могут стать устойчивыми к этим «замечательным» препаратам. Дальнейшее использование антибиотиков в медицинской практике целиком и полностью подтвердило прогнозы исследователя. [98].

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам на сегодняшний день является глобальной проблемой здравоохранения [99]. Стремительное развитие резистентности штаммов микроорганизмов к антимикробным препаратам в ближайшем будущем способно привести к повышению риска осложнений, вызванных вторичными инфекциями, в ходе любого инвазивного вмешательства [100]. Ожидается, что к 2050 году смертность, обусловленная инфекциями,

спровоцированными штаммами бактерий, невосприимчивыми к лекарствам, может возрасти до двадцати миллионов случаев, а экономические убытки превысят 2,9 триллиона долларов [101].

Общемировой угрозой на сегодняшний день является рост числа случаев ИОХВ, вызванных метициллин-резистентными штаммами золотистого стафилококка (MRSA) [102]. Распространенность MRSA варьирует в широком диапазоне – от 0 до 80%, что зависит от профиля больницы и географического положения региона [103,104]. В России по данным многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» MRSA выявляется в 24,9% случаев [105].

Высокая актуальность MRSA при инфекциях кожи и мягких тканей подразумевает включение в протоколы лечения антибактериальных препаратов, активных в отношении этих микроорганизмов (даптомицин, цефтаролин, линезолид, ванкомицин, тигециклин), в том числе в качестве средств эмпирической терапии при наличии факторов риска MRSA-инфекций [106].

Основную роль в борьбе с антибиотикорезистентностью играет разработанный на государственном уровне комплекс мер по пресечению нерационального использования противомикробных лекарственных препаратов [107].

С 2011 г. в Российской Федерации действует программа «Стратегия контроля антимикробной терапии» (СКАТ), разработанная экспертами 5 Российских общественных организаций. Данные рекомендации охватывают общие проблемы антибиотикорезистентности возбудителей внутрибольничных инфекций, стратегические и тактические вопросы рационального применения антибиотиков в стационаре, подходы к сдерживанию антибиотикорезистентности. [107,108].

Программа СКАТ помогает клиническим фармакологам, врачам различных специальностей, микробиологам, руководителям медицинских организаций и позволяет оптимизировать применение антимикробных препаратов в реальной клинической практике [108].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Диссертационная работа основана на анализе данных 353 пациенток, которым была выполнена реконструкция молочной железы с использованием алломатериалов на базе отделения опухолей молочной железы отдела онкомамологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с октября 2023г. по август 2024г.

Критерии включения больных в исследование:

- Наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании.
- Наличие у пациентки гистологически верифицированного рака молочной железы.
- Объем лечения — одномоментные и отсроченные реконструктивные операции на молочной железе с использованием эндопротезов (экспандеров и силиконовых имплантатов).
- Пациентки женского пола старше 18 лет.

Критерии невключения больных в исследование:

- Повышенная чувствительность, непереносимость антибиотиков группы цефалоспоринов, пенициллинов или других бета-лактамных антибиотиков.
- Беременность, период лактации.
- Наличие у пациентки почечной и/или печеночной недостаточности.

Критерии исключения больных из исследования:

- Отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании.

Все пациентки с морфологически верифицированным раком молочной железы, которым планировалось выполнение реконструктивной операции с использованием алломатериалов, были проинформированы о возможном участии в исследовании. Критерии включения и невключения проверены исследователем, а пациентки подписали письменное информированное согласие.

Работа по своему дизайну является проспективным рандомизированным клиническим исследованием.

С помощью компьютерной программы проведена стратификационная рандомизация пациенток на две группы в зависимости от длительности применения антибиотика в послеоперационном периоде в соотношении 1:1. **I группа – группа стандартной антибиотикопрофилактики (n=168)** получала антибиотик в течение 24 часов после операции, **II группа – группа пролонгированной антибиотикопрофилактики (n=185)** — 120 часов (5 дней). Фактор стратификации – предшествующее специальное противоопухолевое лечение (химиотерапия и лучевая терапия). Период наблюдения за пациентами составлял 90 суток.

Первичная конечная точка исследования – частота ИОХВ в исследуемых группах.

Вторичные конечные точки

- частота развития побочных эффектов на фоне введения антибактериальных препаратов
- время до развития инфекционного осложнения.

Послеоперационные осложнения оценивали по классификации хирургических осложнений Clavien–Dindo.

С помощью методов статистического анализа изучено влияние ряда возможных факторов риска (предшествующее противоопухолевое лечение — лучевая и лекарственная терапия, ИМТ, возраст, последующее противоопухолевое лечение в течение периода наблюдения, время года) на частоту развития инфекционных осложнений.

Основной нашей целью было продемонстрировать отсутствие достоверных различий между группами и опровергнуть нулевую гипотезу превосходящей эффективности длительного назначения антибиотиков при аллопластических реконструктивных операциях. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

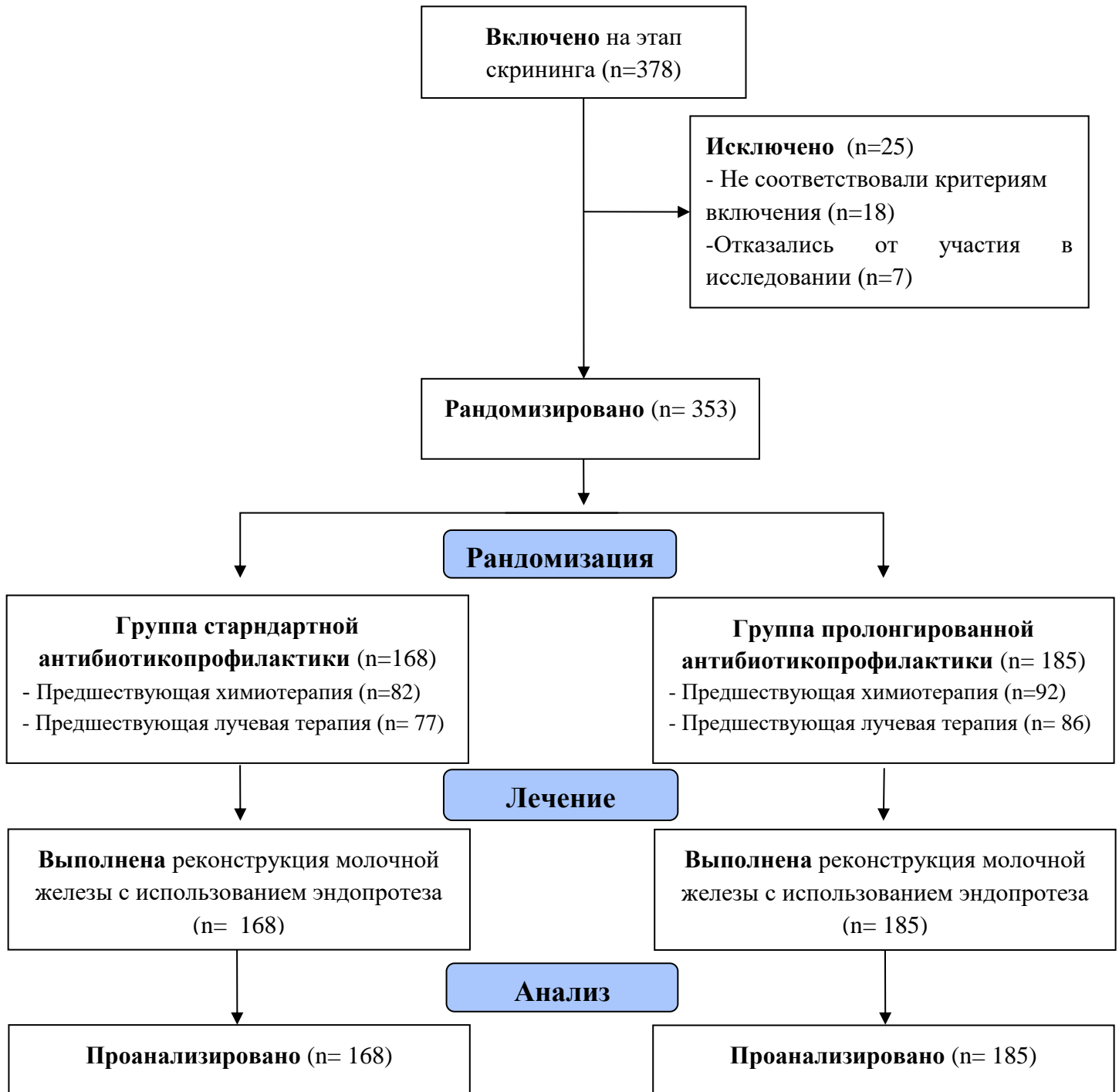


Рисунок 1 - Дизайн рандомизированного исследования (диаграмма CONSORT)

Оценка эффективности применения антибиотиков группы цефалоспоринов (цефазолин) и защищенных пенициллинов (ампициллин+сульбактам) с профилактической целью в периоперационном периоде проведена путем сравнения пациентов **II группы** (пациенты, получавшие ампициллин/сульбактам 5 дней в послеоперационном периоде) и **группы исторического контроля**.

Группа исторического контроля включает 421 пациентку, которым выполнена реконструктивная операция на молочной железе в отделении опухолей молочной железы отдела онкомаммологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с октября 2022г. по август 2023г. В качестве периоперационной антибиотикопрофилактики эти пациенты получали цефазолин в течение 5 дней.

2.2 Методы профилактики инфекционных осложнений на различных периоперационных этапах

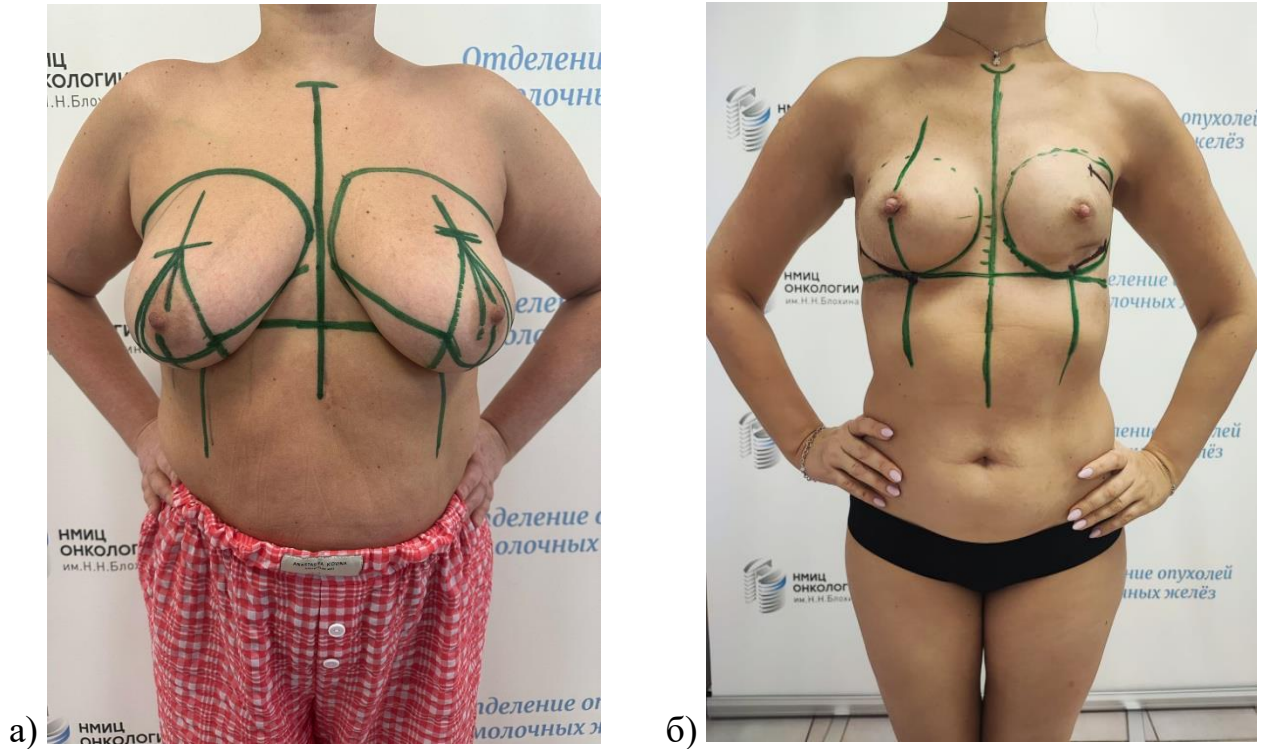
2.2.1 Предоперационное планирование и подготовка

Пациентки поступали в отделение для проведения хирургического вмешательства в день, предшествующий операции. Накануне производилась предоперационная разметка, тщательное планирование хода и техники выполнения операции в зависимости от клинической ситуации.

Линии хирургической разметки наносились в положении пациентки стоя, руки на поясе, в зависимости от особенностей строения тела женщины и типа планируемой реконструкции. Отмечалась среднегрудинная линия, субмаммарная складка и пятно молочной железы, проекция субмаммарной складки на срединную линию, измерялся уровень расположения САК, а также отмечалось новое местоположение соска.

Выбор будущего доступа мог быть разнообразным. Наиболее часто использовались: периареолярный доступ, доступы по типу T-invers, Batwing, по

субмаммарной складке. При выполнении отсроченных реконструкций в большинстве случаев использовался доступ по старому послеоперационному рубцу (Рисунок 2).



а) предоперационная разметка при подкожной мастэктомии с реконструкцией имплантатом, доступ T-inverse; б) предоперационная разметка при отсроченной реконструкции молочной железы (замена экспандера на имплантат), доступ по п/о рубцу

Рисунок 2 - Вид пациентки с предоперационной разметкой в прямой проекции

После предоперационной разметки выполнялся подбор эндопротеза. Всем пациенткам, участвующим в исследовании, устанавливались эндопротезы фирмы Mentor: экспандеры с текстурой SILTEX, которые могли иметь малую, среднюю или большую высоту, объем от 275 до 650 см³ или имплантаты с микротекстурированным покрытием SILTEX. Имплантаты могли иметь также разную форму (круглые или анатомические), проекцию (средняя, средняя плюс, высокая), высоту (малая, средняя, большая) и ширину основания. Выбор того или иного эндопротеза был обусловлен формой и размером молочной железы,

анатомическими особенностями строения грудной клетки пациентки. Объем используемых имплантатов варьировал от 125 до 650 см³.

Адекватное предоперационное планирование и правильно подобранный эндопротез позволяют уменьшить продолжительность операции и избежать необходимости многократной установки различных сайзеров.

Еще одним важным этапом предоперационной подготовки является удаление волос в зоне операции. Причем, в связи с возможностью появления микроскопических порезов после бритья, мы рекомендовали пациентам удалять волосы не позднее, чем за 24 часа до операции.

2.2.2 Особенности пери- и интраоперационного этапа

Значимая роль в профилактике инфекционных осложнений отводилась периоперационной антибиотикопрофилактике. Всем больным в операционной за 30 мин до начала операции вводился ампициллин/сульбактам 3,0 г внутривенно струйно через периферический венозный катетер. При продолжительности операции, превышающей два периода полувыведения ампициллин/сульбактама, то есть каждые 2 часа, интраоперационно вводился антибиотик в прежней дозе – 3,0 г внутривенно струйно. Ретроспективная группа пациенток в качестве периоперационной антибиотикопрофилактики получала цефазолин за 30 мин до начала операции 2,0 г внутривенно капельно, повторная доза вводилась через 4 часа.

Хирургическая обработка рук является важной и неотъемлемой процедурой, которая проводится перед любой операцией с целью предупреждения контаминации и инфицирования раны.

Обработка рук состояла из двух этапов и включала в себя мытье жидким дезинфицирующим мылом (Nonsid Des, 3 мл средства, в течение 2 минут, дважды), затем антисептическая обработка спиртовым антисептиком (Allsept Pro, 10 мл средства, до полного высыхания, но не менее 3 минут). Для высушивания рук после мытья мылом использовались стерильные салфетки. Следующим

обязательным шагом являлось надевание стерильных перчаток на обработанные руки.

Для обработки операционного поля использовались спиртосодержащие антисептики – Чистея плюс ОП (пропанол 25%), Браунодин (Повидон-Йод 7,5%). С целью определения границ полноты обработки применялись окрашенные растворы. Зона оперативного вмешательства отграничивалась одноразовым стерильным бельем. Дополнительно под руку пациента подкладывалась стерильная впитывающая пеленка. Подготовка операционного поля проиллюстрирована на рисунке 3.

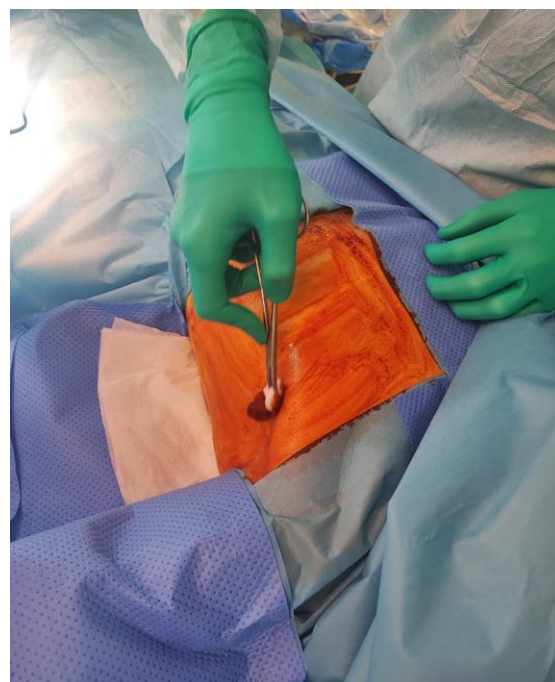


Рисунок 3 – Подготовка операционного поля (обработка 7,5% раствором браунодина)

Немаловажную роль в профилактике инфекционных осложнений играет техника выполнения операции и опыт оперирующего хирурга. Удаление молочной железы проводится с минимальной травматизацией кожи, сосково-ареолярного комплекса и окружающих тканей, сохраняется подкожная клетчатка и сосудистые сплетения. Кроме того следует избегать чрезмерного растяжения или прижигания кожи. На протяжении всей операции обеспечивается тщательный гемостаз для

предупреждения формирования гематомы, которая может стать субстратом для размножения бактерий в послеоперационном периоде. Длина разреза должна быть достаточной для того, чтобы во время установки эндопротеза минимизировать контакт его с кожей, а карман должен максимально соответствовать размеру выбранного имплантата, чтобы избежать его многократной повторной установки.

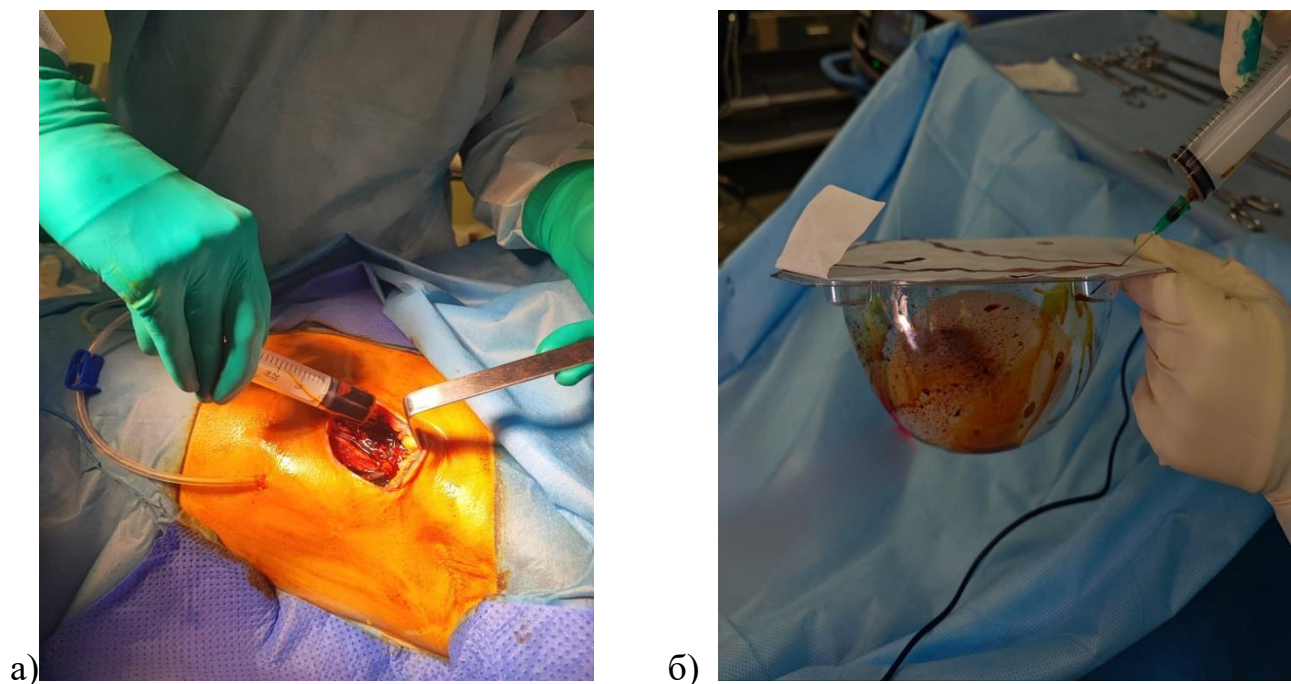
Поскольку механическое повреждение тканей, пересечение большого количества лимфатических и кровеносных сосудов во время операции приводит к развитию лимфорреи и образованию лимфоцеле – скопление жидкости в зоне операции, для обеспечения ее адекватного оттока, а также с целью контроля гемостаза, в большинстве случаев мы устанавливали пациентам мягкие силиконовые дренажи. Создание в ране отрицательного давления при помощи гофрированной пластиковой гармошки позволяло уменьшить «мертвое пространство». При реконструкции молочной железы экспандером, в связи с тем, что субмулярный карман ушивался герметично, один дренаж устанавливался в полость кармана, второй – подкожно. При пренекторальной реконструкции имплантатом чаще всего использовался только один дренаж. При условии выполнения лимфодиссекции из отдельного доступа, в случае отсутствия сообщения между ложем имплантата и подмышечной полостью, отдельно устанавливался второй дренаж в аксиллярной области (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Дренаживание ложа имплантата

После выполнения онкологического этапа операции, подготовки кармана, непосредственно перед установкой протеза, мы отграничивали операционное поле чистым стерильным бельем и меняли стерильные перчатки.

Имплантаты или экспандеры должны подвергаться минимальному воздействию окружающей среды между моментом вскрытия упаковки и закрытием разрезов. С связи с этим упаковку имплантата мы вскрываем непосредственно перед введением его в карман. С целью предотвращения статической адсорбции, а затем адгезии микроорганизмов на поверхности имплантата/ экспандера в момент вскрытия его герметичной упаковки, мы предварительно с помощью шприца вводили в упаковку, а также в карман эндопротеза 10% водный раствор бетадина. Подготовка кармана и эндопротеза к установке продемонстрирована на рисунке 5.



а) Орошение кармана раствором бетадина; б) Орошение упаковки с имплантатом раствором бетадина

Рисунок 5 – Подготовка кармана и эндопротеза к установке

Следует особо отметить, что данная манипуляция проводилась исключительно с целью снижения риска формирования биопленки на поверхности эндопротеза, а не в качестве метода антисептики, поскольку согласно инструкции производителя продукт является стерильным.

По этой же причине мы не обрабатывали имплантаты растворами антибиотиков. Результаты многих исследований показали, что местное применение антибактериальных препаратов (обкалывание раны, введение в дренажные трубки, орошение полостей во время операции) для предупреждения или терапии хирургической инфекции признается неэффективным и уступает парентеральному введению антибиотиков. Антимикробные препараты разрушаются при непосредственном контакте с продуктами распада тканей, бактериальными токсинами и ферментами, поэтому местное применение системных антибиотиков не позволяет создать оптимальные бактерицидные концентрации препарата в окружающих тканях.

2.2.3 Послеоперационный период

В зависимости от того, в какую группу попал пациент на этапе рандомизации, в послеоперационном периоде антибактериальный препарат с профилактической целью назначался либо на 24 часа, либо на 120 часов. Кратность введения – каждые 8 часов. Способ введения – внутривенно струйно. Пациенты из ретроспективной группы получали цефазолин в течение 120 часов.

Перевязки пациентов осуществлялись в перевязочном кабинете со строгим соблюдением правил асептики и антисептики через день. Суть перевязки заключалась в обработке послеоперационных швов антисептическими средствами, а при отсутствии дренажа и клинической необходимости – в эвакуации жидкости из ложа эндопротеза под контролем УЗИ.

Уход за дренажами и сливание их содержимого осуществлялось дважды в сутки. Объем выделившейся жидкости фиксировался в журнале. Для профилактики попадания микроорганизмов в карман имплантата восходящим путем по дренажной трубке, мы придерживались принципа максимально раннего удаления дренажа.

Таким образом, количество отделяемого по дренажу за сутки менее 50 мл, отсутствие осложнений со стороны послеоперационной раны, общее удовлетворительное состояние пациента являлись критериями для удаления дренажа и выписки пациентки из стационара.

В заключение отметим, что соблюдение правил асептики и антисептики наряду с периоперационной антибиотикопрофилактикой, эффективный, продуманный подход на каждом периоперационной этапе позволяют минимизировать риск развития раневой инфекции.

2.3 Наблюдение за пациентами и диагностика ИОХВ

Период наблюдения за пациентами составил 90 суток. Перевязки после выписки из стационара осуществлялись в перевязочном кабинете в условиях дневного стационара отдела онкомамологии.

Экспансия экспандера и эвакуация жидкости из ложа эндопротеза осуществлялись под контролем УЗИ.

При подозрении на развитие инфекционного осложнения проводилось микробиологическое исследование содержимого ран/дренажей, пунктатов в бактериологической лаборатории НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина.

Критериями определения случая ИОХВ были:

- выделение микроорганизмов в содержимом дренажей/ пунктатов
- мутное, гнойное отделяемое
- температура выше 38С°
- гиперемия кожи над эндопротезом, местное повышение температуры тканей, боль в области послеоперационной раны
- диастаз послеоперационного шва, протрузия эндопротеза
- наличие свищевого хода, связанного с протезом
- лейкоцитоз в общем анализе крови, повышение СРБ

При отсутствии субстрата для проведения микробиологического исследования, диагноз устанавливался на основании характерной клинической картины (Рисунок 6).





в)

а) спустя 2,5 месяца после отсроченной реконструкции левой молочной железы (замена экспандера на имплантат); б) спустя 2 месяца после подкожной мастэктомии с обеих сторон с препекторальной реконструкцией имплантатами; в) спустя 1,5 месяца после отсроченной реконструкции экспандером

Рисунок 6 – Фото пациенток с развившейся ИОХВ

При выявлении раневой инфекции всем пациентам назначалась эмпирическая антибактериальная терапия с последующей коррекцией по результатам антибиотикограммы.

2.4 Статистический анализ данных

Расчет статистической выборки осуществлен на основе литературной оценки частоты развития инфекционных осложнений в электронном калькуляторе. Допустимый уровень односторонней ошибки первого рода (α) – 5%. Допустимый уровень ошибки второго рода (β) – 20%, что соответствует итоговой мощности исследования 80%. Для того, чтобы продемонстрировать

отсутствие достоверных различий между группами и опровергнуть нулевую гипотезу превосходящей эффективности длительного назначения антибиотиков при аллопластических реконструктивных операциях (non-inferiority дизайн) в исследовании, с учетом возможной потери данных 10%, включено 353 пациентки.

Сбор, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.27 (разработчик - IBM Corporation).

Для оценки соответствия количественных переменных нормальному распределению был применен тест Шапиро-Уилка.

Категориальные переменные представлялись в виде абсолютных чисел и процентов. Для сравнения категориальных данных использовался критерий χ^2 Пирсона, с его помощью оценивалась статистическая значимость (p-value) расхождений между наблюдаемым и ожидаемым распределением частот, при условии, что нулевая гипотеза верна. Статистически значимым считались различия при $p < 0,05$.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель относительного риска (ОР), отражающий во сколько раз риск исхода при наличии фактора риска выше риска исхода при отсутствии фактора риска.

Для экстраполяции полученных значений ОР на всю популяцию были вычислены границы 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Для оценки времени до развития инфекционных осложнений использовали метод Kaplan-Meier и long rank тест для сравнения полученных кривых.

Для визуализации взаимосвязи категориальных переменных использовались столбчатые и круговые диаграмм с указанием точного значения пациентов в каждой категории.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика пациентов и проведенных вмешательств

Всего в проспективное рандомизированное исследование включено 353 пациентки, в группу стандартной антибиотикопрофилактики (24 часа) – 168 человек, в группу пролонгированной антибиотикопрофилактики (5 суток) – 185 человек. Сравнительная характеристика пациентов по основным демографическим признакам представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Основные демографические показатели в исследуемых группах

Признак	Стандартная антибиотико-профилактика 24 ч (N=168)	Пролонгированная антибиотико-профилактика 120 ч (N=185)	p
Возраст	42,5 ± 7,5	42,0 ± 7,2	0,5
Индекс массы тела			
- <18,5	7 (4,2%)	12 (6,5%)	0,335
- 18,5-24,9	86 (51,2%)	98 (53%)	0,738
- 25-29,9	53 (31,5%)	48 (26%)	0,243
- 30-34,9	15 (8,9%)	21 (11,3%)	0,453
- 35-39,9	5 (3%)	3 (1,6%)	0,394
- >40	2 (1,2%)	3 (1,6%)	0,733
Наличие мутации			
- не обнаружено	106 (63%)	101 (54,6%)	0,106
- BRCA1	39 (23,3%)	60 (32,5%)	0,055
- BRCA2	16 (9,5%)	21 (11,4%)	0,576

Продолжение таблицы 1

- CHECK2	5 (3%)	2 (1%)	0,203
- АТМ	1 (0,6%)	0	0,294
- PALB2	1 (0,6%)	1 (0,5%)	0,946
Курение			
-да	19 (11,3%)	20 (10,8%)	0,882
-нет	149 (88,7%)	165 (89,2%)	
Сахарный диабет			
-да	2 (1,2%)	3 (1,6%)	0,733
-нет	166 (98,8%)	182 (98,4%)	

При анализе исследуемые группы оказались сопоставимы по таким базовым показателям как возраст, ИМТ, наличие мутации, статус курения и наличие в анамнезе сахарного диабета.

Нами также было проведено сравнение исследуемых групп по основным характеристикам опухолевого процесса и предшествующему лечению. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика клинических признаков заболевания и предшествующего противоопухолевого лечения

Признак	Стандартная антибиотико- профилактика 24 ч (N=168)	Пролонгированная антибиотико- профилактика 120 ч (N=185)	p
Стадия			
- 0	6 (3,6%)	6 (3,2%)	0,866
- IA	19 (11,4%)	27 (14,7%)	0,36
- IB	0	0	1

Продолжение таблицы 2

- ПА	50 (29,8%)	51 (27,6%)	0,649
- ПВ	22 (13%)	26 (14%)	0,793
- ПАА	15 (8,9%)	20 (10,8%)	0,646
- ПВВ	38 (22,6%)	36 (19,5%)	0,467
- ПС	17 (10,1%)	18 (9,7%)	0,903
- IV	1 (0,6%)	1 (0,5%)	0,946
Фенотип			
- Тройной негативный	45 (26,8%)	57 (30,8%)	0,405
- Люминальный А	26 (15,5%)	34 (18,4%)	0,469
- Люминальный В Her+	14 (8,3%)	15 (8,1%)	0,939
- Люминальный В Her -	63 (37,5%)	53 (28,7%)	0,078
- Нелюминальный Her +	15 (8,9%)	20 (10,8%)	0,555
- неинвазивный рак	5 (3%)	6 (3,2%)	0,886
Наличие в анамнезе предшествующего противопухолевого лечения			
-химиотерапия	82 (48,8%)	92 (49,7%)	0,863
-таргетная терапия	18 (10,7%)	22 (11,9%)	0,728
-лучевая терапия	77 (45,8%)	86 (46,5%)	0,903
- гормональная терапия	68 (40,5%)	45 (24,3%)	0,002
- не получали лечения	25 (14,9%)	36 (19,5%)	0,256

При анализе не оказалось достоверных различий между группами по стадии заболевания, фенотипу опухоли, наличию в анамнезе химиотерапии, таргетной и лучевой терапии. Однако отмечено, что в группе стандартной антибиотикопрофилактики (24 ч) большее число пациентов перед хирургическим вмешательством получали гормональную терапию - 40,5% против 24,3% в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики, разница значима ($p=0,002$). Поскольку, по данным литературы, применение гормональных препаратов не оказывает существенного влияния на риск развития инфекционных осложнений, этот показатель не был взят нами во внимание.

У 25 пациентов (7%) был установлен диагноз первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) обеих молочных желез, в группе стандартной антибиотикопрофилактики - 4,2% (7 человек), из них 28,6% (2 человека) синхронные, 71,4% (5 человек) метасинхронные; в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики 9,7% (18 человек), из них 38,9% (7 человек) синхронные, 61,1% (11 человек) метасинхронные.

Химиотерапию в общей сложности получили 174 пациентки (49,3%), в группе стандартной антибиотикопрофилактики - 48,8%, в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики - 49,7%, разница не значима ($p=0,863$). При этом в группе стандартной антибиотикопрофилактики 90% (74 больных) получали ХТ в неoadъювантном режиме, 10% (8 больных) в адъювантном. В группе пролонгированной антибиотикопрофилактики 84% (77 больных) против 16% (15 больных) соответственно. Основные режимы предшествующей химиотерапии представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение пациентов в зависимости от режима предшествующей химиотерапии

Режим ХТ	Стандартная антибиотико-профилактика 24 ч (N=82)	Пролонгированная антибиотико-профилактика 120 ч (N=92)	p
4АС+12 паклитаксел/карбоплатин	22 (26,8%)	33 (35,9%)	0,201
4АС+ 4 Д	20 (24,5%)	22 (23,9%)	0,942
4АС+12 Р	14 (17%)	6 (6,5%)	0,03
6 ТСНР	17 (20,8%)	15 (16,3%)	0,452
4/6 ТС	6 (7,3%)	7 (7,6%)	0,942
Гемцитабин+цисплатин	1 (1,2%)	0	0,289
4 АС + 4 ТНР	2 (2,4%)	8 (8,7%)	0,077
12 паклитаксел + трастузумаб	0	1 (1,1%)	0,344

Предшествующую лучевую терапию получали всего 163 пациентки (46,2%), в группе стандартной антибиотико-профилактики – 45,8%, в группе пролонгированной антибиотико-профилактики – 46,5%, разница не значима ($p=0,903$). Основные режимы предшествующей лучевой терапии представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов в зависимости от режима предшествующей лучевой терапии

Режим ЛТ	Стандартная антибиотико-профилактика 24 ч (N=77)	Пролонгированная антибиотико-профилактика 120 ч (N=86)	p
Стандартное фракционирование (РД 2 Гр, СД 50 Гр)	15 (19,5%)	12 (14%)	0,344

Продолжение таблицы 4

Гипофракционирование (РД 2,67 Гр, СД 40,05 Гр)	54 (70,1%)	68 (79%)	0,19
Отсутствует информация о проведенном режиме	8 (10,4%)	6 (7%)	0,438

Оказалось, что большинство больных – 122 человека (74,5%) получали лучевую терапию в режиме гипофракционирования, в группе стандартной антибиотикопрофилактики – 70,1%, в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики – 79%, разница не значима ($p=0,19$).

При этом следует отметить, что в группе стандартной антибиотикопрофилактики 36,3% пациенток ($n=61$) до реконструкции молочной железы получали комплексное лечение (ХТ + операция + ЛТ) в различной последовательности, 11,9% ($n=20$) – комбинированное лечение, в том числе ХТ + операция – 5,4% ($n=9$), ЛТ + операция 6,5% ($n=11$), 60 пациенток (35,7%) подверглись только одному методу лечения, из них ХТ получили 48 человек (28,6%), операция была выполнена 12 больным (7,1%), в 16,1% случаев пациентки не получали никакого предшествующего лечения. В группе пролонгированной антибиотикопрофилактики 21,6 % пациенток ($n=40$) получали комплексное лечение (ХТ + операция + ЛТ) в различной последовательности, 11,4% ($n=21$) – комбинированное лечение, в том числе ХТ + операция – 10,3% ($n=19$), ЛТ + операция 1,6% ($n=3$), 81 пациентка (43,8%) подверглись только одному методу лечения, из них ХТ получили 71 человек (38,4%), операция была выполнена 10 больным (5,4%) (Рисунок 7).

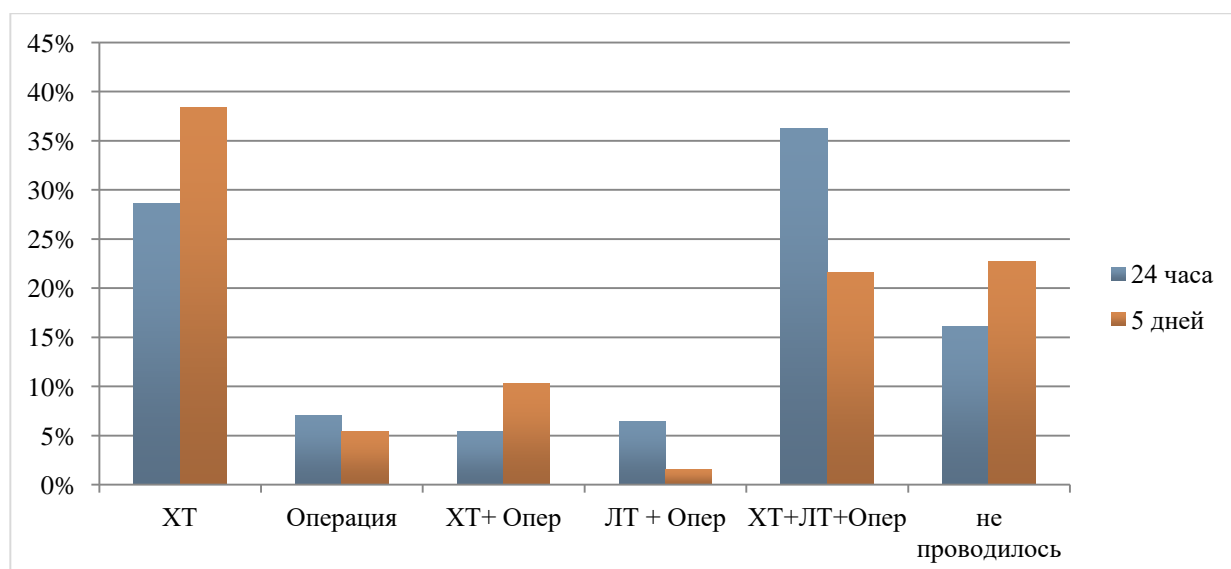


Рисунок 7 – Распределение пациенток в зависимости от комбинации предшествующего лечения

При сравнении основных параметров операции не было зафиксировано достоверных различий между исследуемыми группами по типу выполненной реконструкции (немедленная или отсроченная), типу эндопротеза (экспандер или имплантат), а также по объему вмешательства на регионарных лимфоузлах. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика ключевых параметров оперативного вмешательства

Признак	Стандартная антибиотико-профилактика 24 ч (N=168)	Пролонгированная антибиотико-профилактика 120 ч (N=185)	p
Тип реконструкции			
-немедленная	84 (50%)	108 (58,4%)	0,115
-отсроченная	84 (50%)	77 (41,6%)	

Тип эндопротеза			
- экспандер	43 (25,6%)	34 (18,4%)	0,102
- имплантат	125 (74,4%)	151 (81,6%)	
Наличие дренажа			
-да	143 (85,1%)	178 (96,2%)	<0,001
-нет	25 (14,9%)	7 (3,8%)	
Диссекция лимфоузлов			
- не проводилась	81 (48,3%)	72 (39%)	0,079
- БСЛУ	53 (31,5%)	66 (35,7%)	0,413
- Аксиллярная лимфаденэктомия	34 (20,2%)	47 (25,3%)	0,249

Однако оказалось, что в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики достоверно чаще устанавливались дренажи - 96,2% (n=178) случаев против 85,1% (n=143) случаев в группе стандартной антибиотикопрофилактики (p<0,001). Поскольку рандомизация пациентов происходила при их поступлении в стационар, а решение о необходимости установки дренажа принималось интраоперационно оперирующим хирургом, мы не могли повлиять на этот показатель.

Отметим, что 221 операция (62,6%) была односторонней, 132 (37,4%) — двухсторонними. В группе стандартной антибиотикопрофилактики 110 операций (65,5%) – односторонние, 58 (34,5%) - двухсторонние, в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики 109 операций (59%) и 76 (41%) соответственно. Необходимость выполнения вмешательства на контрлатеральной молочной железе была обусловлена наличием мутации, наличием заболевания в обеих молочных железах, либо желанием пациентки увеличить здоровую

молочную железу для симметрии. Подробная структура выполненных операций представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение больных в зависимости от объема выполненного оперативного вмешательства

Объем операции	Стандартная антибиотико-профилактика 24 ч (N=226)	Пролонгированная антибиотико-профилактика 120 ч (N=259)	p
Мастэктомия с установкой экспандера	25 (11%)	33 (12,7%)	0,57
Подкожная/кожесохранная мастэктомия с установкой экспандера	13 (5,8%)	15 (5,8%)	0,986
Подкожная/кожесохранная мастэктомия с установкой имплантата	83 (36,7%)	147 (56,8%)	<0,001
Отсроченная реконструкция (замена экспандера на имплантат)	90 (39,8%)	43 (16,6%)	<0,001
Отсроченная реконструкция экспандером	4 (1,8%)	11 (4,2%)	0,116
ТДЛ с установкой экспандера	0	2 (0,8%)	0,186
ТДЛ с установкой имплантата	0	5 (1,9%)	0,036

Аугментация	11 (4,9%)	3 (1,2%)	0,015
-------------	-----------	----------	-------

Средняя продолжительность операции в группе стандартной антибиотикопрофилактики составила 116 мин ± 35 мин, в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики – 127 мин ± 39 мин (p=0,1). Распределение пациентов в зависимости от времени операции представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика продолжительности операции

Время операции	Стандартная антибиотико-профилактика 24 ч (N=168)	Пролонгированная антибиотико-профилактика 120 ч (N=185)	p
До 2 часов	105 (64,3%)	103 (53%)	0,194
2-4 часа	62 (35,1%)	85 (43,2%)	0,114
4-6 часов	1 (0,6%)	6 (3,3%)	0,075

3.2 Сравнительный анализ частоты инфекционных осложнений в исследуемых группах

Для сравнения эффективности двух режимов антибиотикопрофилактики мы оценивали частоту развития ИОХВ в исследуемых группах.

За период наблюдения 90 дней было зафиксировано 26 случаев инфекционных осложнений. Общая частота ИОХВ в нашем отделении составила 7,4%, в группе короткого курса антибиотикопрофилактики — 9,5% (16 случаев), в группе длительного курса — 5,4% (10 случаев). Однако следует отметить, что данные различия статистически оказались незначимыми (p= 0,132) (Рисунок 8).

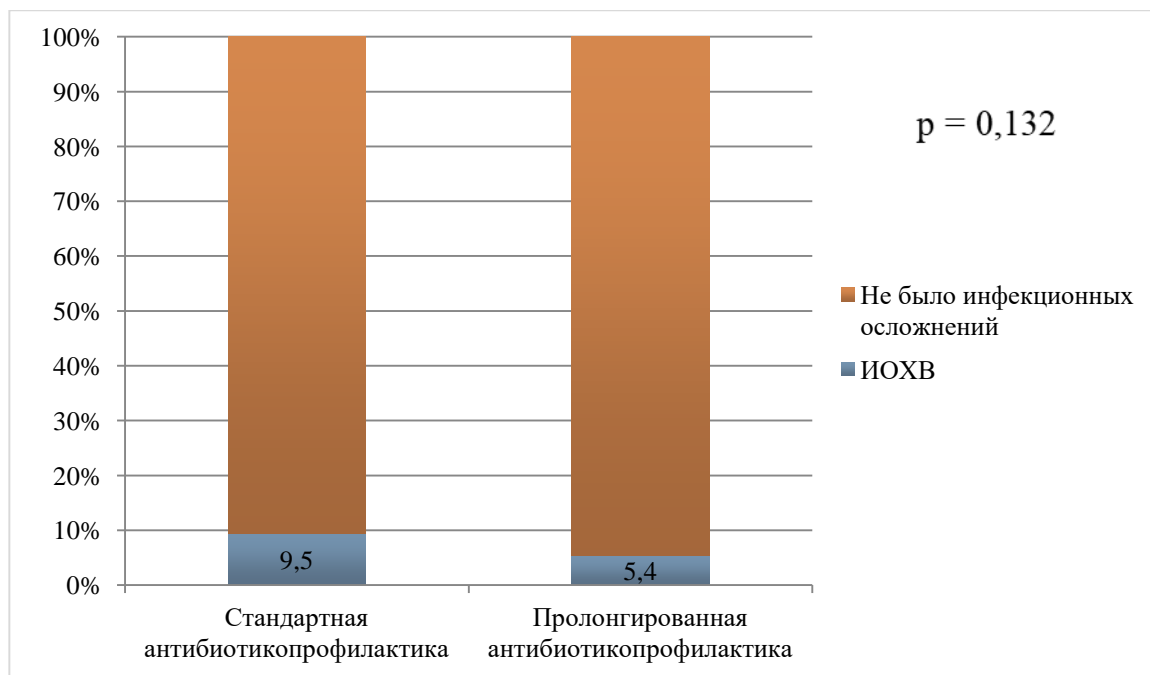


Рисунок 8 – Частота ИОХВ в исследуемых группах

Важно отметить, что в группе стандартной антибиотикопрофилактики послеоперационные инфекционные осложнения достоверно чаще развивались в летнее время года (июнь-август) по сравнению остальными месяцами. В июне-августе зафиксировано 10 случаев ИОХВ (25,6%), в то время как в октябре-ноябре – 2 случая (5,1%), $p = 0,013$; в декабре-феврале – 3 случая (7,7%), $p = 0,034$; в марте-мае – 1 случай (2%), $p < 0,001$. Однако в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики при попарном сравнении не было отмечено различий в частоте ИОХВ летом и в другие месяцы. В июне-августе зафиксировано 4 случая ИОХВ (7,7%), в то время как в октябре-ноябре – 2 случая (4,5%), $p = 0,526$; в декабре-феврале – 2 случая (5,4%), $p = 0,672$; в марте-мае – 2 случая (3,8%), $p = 0,401$ (Рисунок 9, Таблица 8).

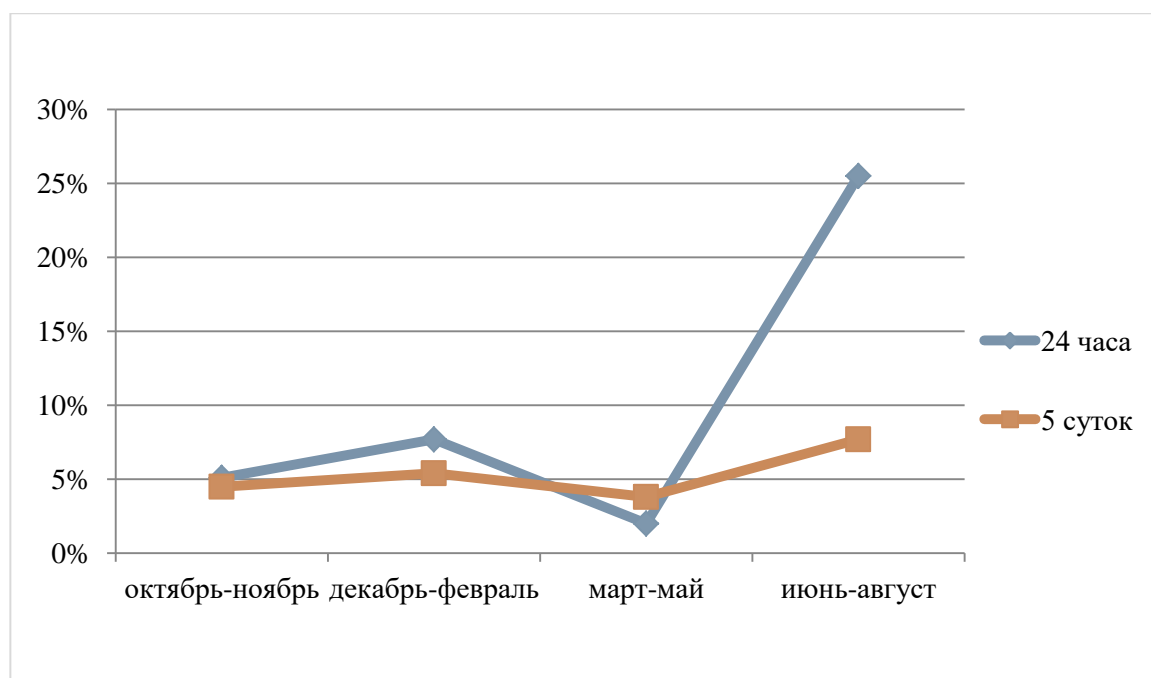


Рисунок 9 – Сезонность инфекционных осложнений

Подгрупповой анализ показал, что именно в летние месяцы различия в частоте инфекционных осложнений между двумя группами пациенток, получавших различные режимы антибиотикопрофилактики, были статистически значимыми ($p=0,019$). Пролонгированная антибиотикопрофилактика оказалась более эффективной мерой в предотвращении развития ИОХВ. В другие месяцы статистически значимые различия между двумя группами получены не были (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение инфекционных осложнений в зависимости от времени года

Сезон	Всего		Стандартная антибиотикопрофилактика 24 ч		Пролонгированная антибиотикопрофилактика 120 ч		p
	N операций	N осложнений	N операций	N осложнений	N операций	N осложнений	
Октябрь-ноябрь	83	4 (4,8%)	39	2 (5,1%)	44	2 (4,5%)	0,9

Декабрь- февраль	76	5 (6,6%)	39	3 (7,7%)	37	2 (5,4%)	0,69
Март- май	103	3 (2,9%)	51	1 (2%)	52	2 (3,8%)	0,57
Июнь- август	91	14 (15,3%)	39	10 (25,6%)	52	4 (7,7%)	0,019

Кроме того, мы проанализировали время до развития инфекционных осложнений. Данные представлены на рисунке 10 и в таблице 9.

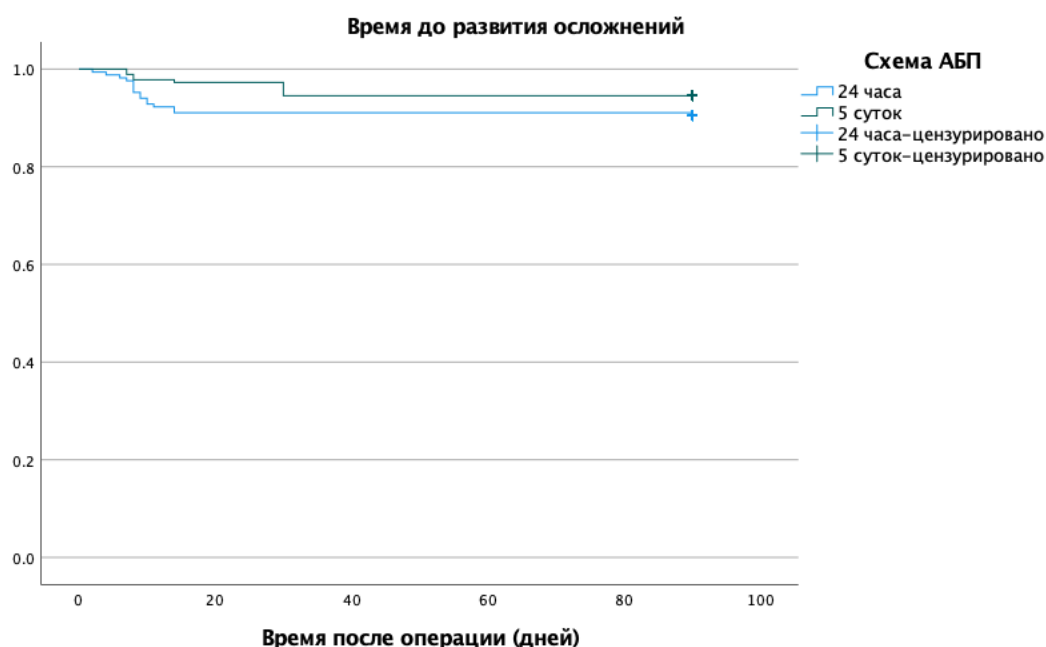


Рисунок 10 - Время до развития ИОХВ в исследуемых группах

Таблица 9 – Сроки возникновения инфекционных осложнений

Срок возникновения	Группа короткого курса антибиотико-профилактики (16 осложнений)	Группа длительного курса антибиотико-профилактики (10 осложнений)	p
1-14 дней	13 (81,3%)	4 (40%)	0,032
15-30 дней	2 (12,5%)	1 (10%)	0,847

Продолжение таблицы 9

31-60 дней	0	5 (50%)	0,002
61-90 дней	1 (6,2%)	0	0,421

Большинство осложнений (81,3%) в группе стандартной антибиотикопрофилактики развились в первые 14 дней после операции, в то время как в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики 50% случаев ИОХВ зарегистрированы в интервале от 31 до 60 дней. Медиана времени до развития ИОХВ в группе стандартной антибиотикопрофилактики составила 8 дней, в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики – 22 дня ($p < 0,001$).

Степень тяжести послеоперационных инфекционных осложнений оценивалась с помощью классификации Clavien-Dindo, которая учитывает необходимость того или иного метода лечения осложнения (Таблица 10).

Таблица 10 – Тяжесть инфекционных осложнений в исследуемых группах по Clavien-Dindo

Класс	Стандартная антибиотикопрофилактика 24 ч (N=16)	Пролонгированная антибиотикопрофилактика 120 ч (N=10)	p
II	6 (37,5%)	4 (40%)	0,899
IIIА	1 (6,25%)	0	0,421
IIIВ	9 (56,25%)	6 (60%)	0,851

Отмечено, что 6 (37,5%) пациенткам в группе стандартной антибиотикопрофилактики и 4 (40%) больным в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики в связи с возникшей раневой инфекцией потребовалось назначения только лекарственного лечения (II класс осложнений по Clavien-Dindo), а именно антибактериальной терапии. В 10 случаях (61,5%) в группе стандартной антибиотикопрофилактики и в 6 (60%) случаях в группе

продолжительной антибиотикопрофилактики помимо лекарственного лечения, потребовалось выполнение повторного хирургического вмешательства (III класс осложнений по Clavien-Dindo).

Всем пациенткам с ИОХВ после консультации клинического фармаколога назначалась эмпирическая антибактериальная терапия. Девять пациенток (34,6%) на момент возникновения раневой инфекции находились в стационаре и поэтому получали терапию парентерально. При этом трем пациенткам (33,3%) была назначена комбинация цефоперазон/сульбактам 4 г x 2 раза/сутки в/в капельно + ванкомицин 1 г x 2 раза/сутки в/в капельно, три пациентки (33,3%) получали пиперациллин/тазобактам 4,5 грамма 3 раза/сутки в/в капельно + ванкомицин 1 г x 2 раза/сутки в/в капельно, еще трое больных (33,3%) получали ванкомицин 1 г x 2 раза/сутки в/в капельно в монорежиме. Пациентам, проходящим лечение амбулаторно - 17 человек (65,4%), назначалась пероральная антибактериальная терапия. Основной схемой была: клиндамицин 300-450 мг (в зависимости от массы тела) x 3 раза/сутки внутрь + ципрофлоксацин (антибиопленочный препарат) 500 мг 2 раза/сутки внутрь.

После получения результатов микробиологического исследования, проводилась при необходимости коррекция терапии в зависимости от результатов антибиотикограммы. В случае роста MRSA назначался даптомицин 500 мг x 1 раз/сутки в/в капельно при нахождении пациентки в стационаре, или линезолид 600 мг 2 раза/сутки внутрь в амбулаторных условиях. Остальным больным лечение продолжено в прежнем режиме. В связи с малым числом пациентов с ИОХВ, большим разнообразием схем эмпирической антибактериальной терапии, сравнение их эффективности не проводилось.

У 16 пациентов из 26 (61,5%) в конечном итоге потребовалось выполнение повторного оперативного вмешательства. В группе стандартной антибиотикопрофилактики - 62,5% (10 случаев), из них общее обезболивание потребовалось в 9 случаях (III В класс осложнений по Clavien-Dindo), в 1 случае эндопротез был удален под местной анестезией (III А класс осложнений по Clavien-Dindo). В группе продолжительной антибиотикопрофилактики частота

удаления эндопротеза составила 60% (6 случаев). Разница между группами не значима ($p=0,899$) (Рисунок 11).

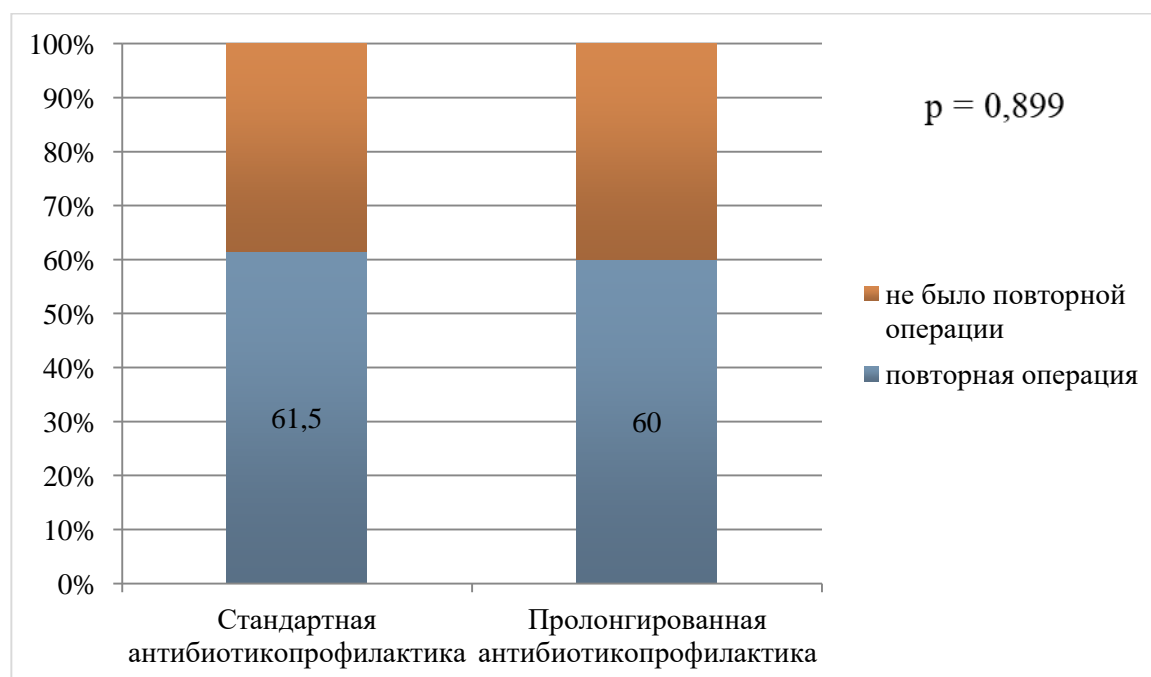


Рисунок 11 – Частота удаления эндопротеза в исследуемых группах

Всем 16 пациенткам, в связи с наличием признаков активного воспаления и отсутствием эффекта на фоне антибактериальной терапии, эндопротез был удален и предложено выполнение отсроченной реконструкции молочной железы. Лишь в одном случае была предпринята попытка установки нового имплантата одномоментно, однако в связи с развившимся кровотечением в раннем послеоперационном периоде, имплантат все равно был удален.

У 10 (38,5%) пациентов на фоне антибактериальной терапии была отмечена положительная динамика, в течение полугода после операции признаков рецидива инфекции не зафиксировано.

3.3 Оценка влияния факторов риска на частоту возникновения инфекционных осложнений

Нами был проведен однофакторный анализ критериев, которые могли влиять на частоту ИОХВ отдельно в каждой исследуемой группе. Данные в группе стандартной антибиотикопрофилактики представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Влияние факторов на частоту ИОХВ в группе стандартной антибиотикопрофилактики – однофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Возраст >50 лет	0,685	0,164-2,851	0,597
ИМТ >30	1,531	0,474-4,947	0,481
Курение	1,120	0,276-4,555	0,116
Предшествующая химиотерапия	1,348	0,527-3,453	0,532
Предшествующая лучевая терапия	0,394	0,132-1,172	0,079
Аксиллярная лимфодиссекция	1,473	0,509-4,262	0,478
Послеоперационная химиотерапия	0,846	0,255-2,810	0,784
Послеоперационная таргетная терапия	3,00	0,989-9,1	0,059
Послеоперационная лучевая терапия	0,631	0,151-2,637	0,519
Летний сезон	5,513	2,139-14,207	<0,001

Оказалось, что достоверное влияние на частоту инфекционных осложнений оказывал только один фактор – летний сезон. Следует подчеркнуть, что также была отмечена тенденция к увеличению частоты ИОХВ у пациентов,

получавших в послеоперационном периоде адъювантную таргетную терапию трастузумабом, хотя статистической значимости достичь не удалось.

Данные однофакторного анализа в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Влияние факторов на частоту ИОХВ в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики – однофакторный регрессионный анализ (Cox-регрессия)

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Возраст >50 лет	2,583	0,683-9,764	0,154
ИМТ >30	0,731	0,095-5,617	0,762
Курение	1,031	0,136-7,824	0,977
Предшествующая химиотерапия	0,809	0,224-2,917	0,746
Предшествующая лучевая терапия	0,921	0,255-3,321	0,9
Аксиллярная лимфодиссекция	2,22	0,621-7,935	0,211
Послеоперационная химиотерапия	0,944	0,203-4,375	0,941
Послеоперационная таргетная терапия	3,019	0,839-10,858	0,084
Послеоперационная лучевая терапия	1,511	0,394-5,8	0,547
Летний сезон	2,046	0,572-7,324	0,179

Ни один из изучаемых факторов не оказывал достоверного влияния на частоту возникновения раневой инфекции. Обращает на себя внимание отсутствие корреляционной связи между летним сезоном и частотой ИОХВ, которая была обнаружена в группе стандартной антибиотикопрофилактики. Также наблюдалась тенденция к увеличению частоты ИОХВ у пациентов,

получавших в послеоперационном периоде адьювантную таргетную терапию трастузумабом, хотя статистической значимости достичь не удалось.

3.4 Сравнительный анализ частоты побочных эффектов в исследуемых группах

Применение любого лекарственного препарата может сопровождаться развитием различных побочных эффектов, и антибактериальные препараты не являются исключением.

Мы сравнили токсичность периоперационной антибиотикопрофилактики в зависимости от проводимого режима, результаты представлены на рисунке 12.

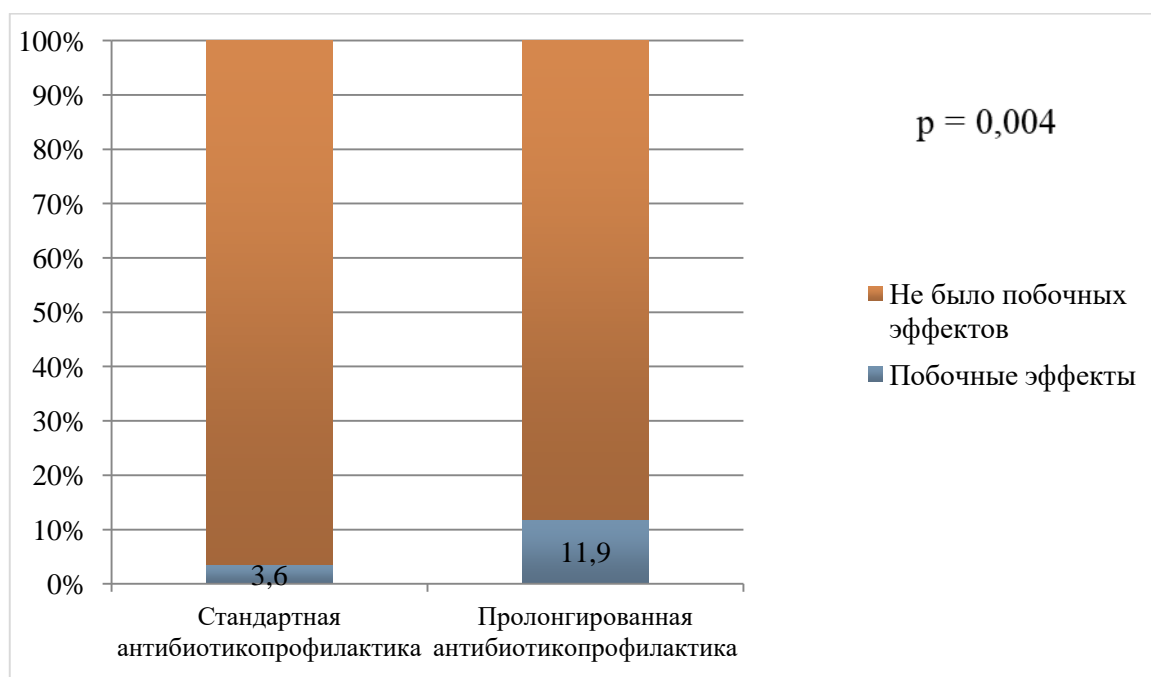


Рисунок 12 – Сравнительный анализ токсичности антибиотикопрофилактики в исследуемых группах

Частота побочных эффектов в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики оказалась достоверно выше и составила 11,9% против 3,6% в группе стандартной антибиотикопрофилактики ($p=0,004$).

Основные побочные эффекты представлены на рисунке 13.

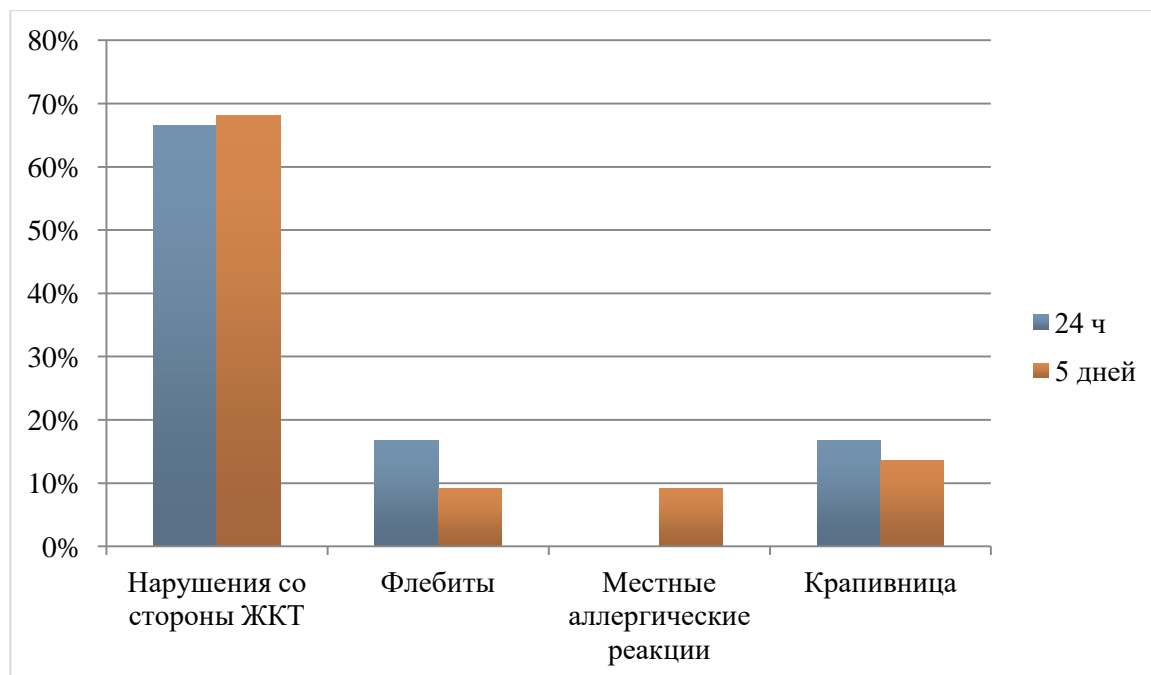


Рисунок 13 – Структура побочных эффектов

Чаще всего были отмечены нарушения со стороны пищеварительной системы (диспепсия, тошнота, рвота, диарея) - 66,6% в группе стандартной антибиотикопрофилактики, 68,2% в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики, флебиты в месте установки периферического венозного катетера - 16,7% и 9,1%, и крапивница – 16,7% и 13,6% соответственно.

3.5 Оценка результатов микробиологического исследования

Среди 26 пациенток с инфекционными осложнениями посев был взят в 21 случае (81%). У остальных больных диагноз был установлен клинически на основании характерной симптоматики, в связи с отсутствием субстрата для микробиологического исследования.

Основным возбудителем ИОХВ у нас в отделении оказался золотистый стафилококк — 16 случаев (76%), при чем в 5 из них (31,2%) он был метициллинрезистентным (MRSA). Структура основных возбудителей в исследуемых группах представлена на рисунках 14 и 15.

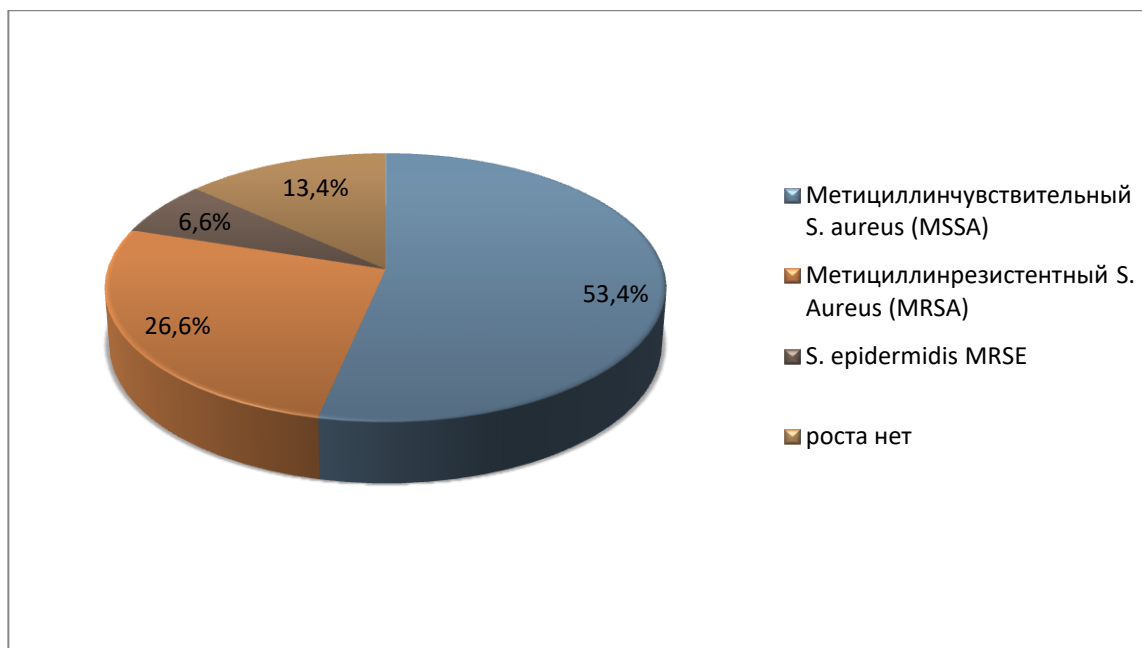


Рисунок 14 – Таксономическая структура основных возбудителей ИОХВ в группе стандартной антибиотикопрофилактики

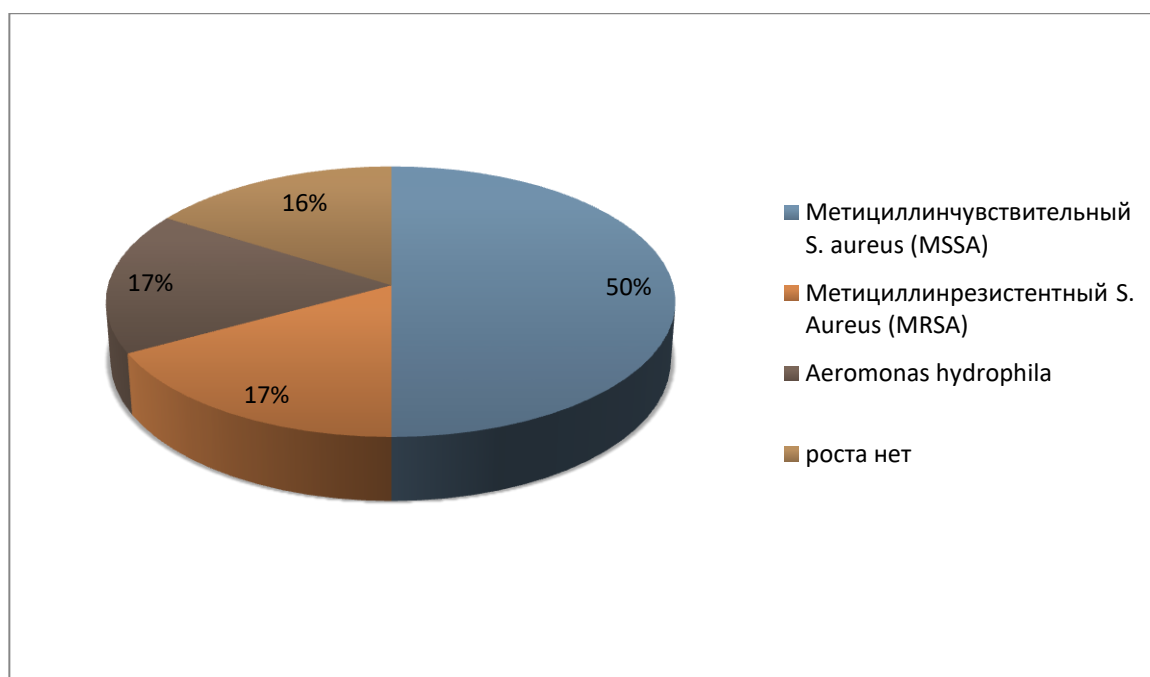


Рисунок 15 - Таксономическая структура основных возбудителей ИОХВ в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики

Не было отмечено достоверных различий в частоте выделения MRSA в зависимости от длительности антибиотикопрофилактики в послеоперационном периоде. В группе короткого курса антибиотикопрофилактики резистентный

стафилококк выделен в 33,4% случаев, в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики – 25% (Рисунок 16).

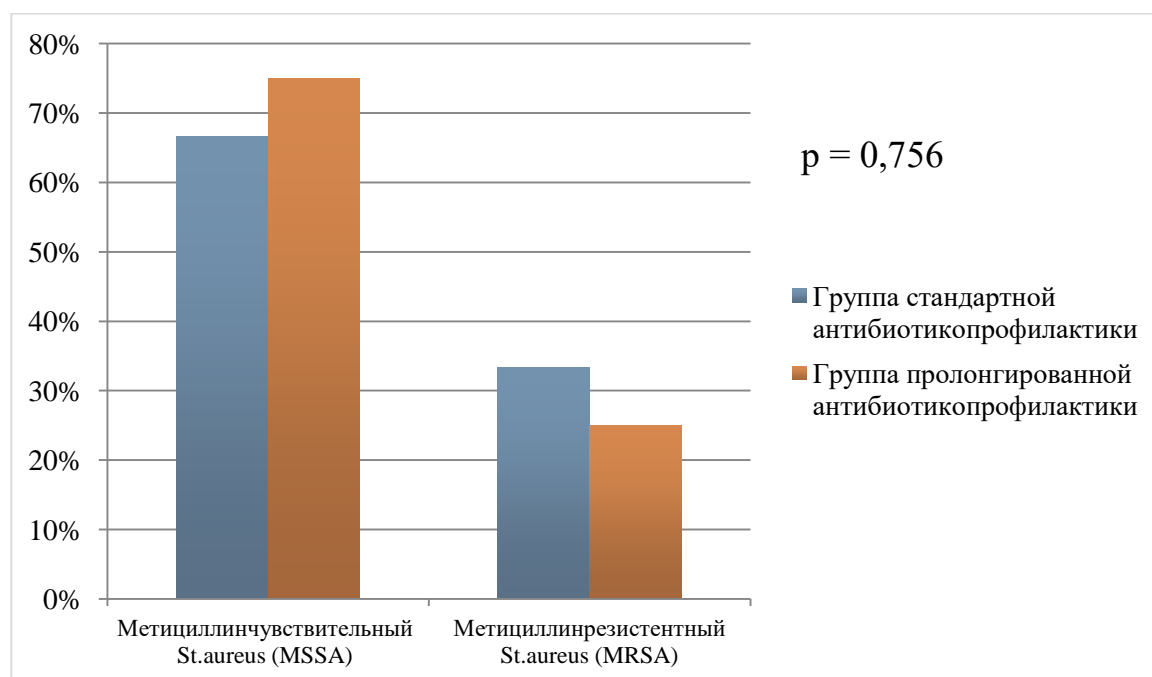


Рисунок 16 – Сравнительный анализ частоты выделения MRSA в исследуемых группах

Нами была оценена чувствительность выделенных возбудителей к основным классам антибактериальных препаратов. Данные для метициллин-чувствительного золотистого стафилококка (MSSA) представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Чувствительность MSSA к основным антибактериальным препаратам

Антибиотик	Чувствительность		
	Чувствительны (S)	Умеренно чувствительны (I)	Устойчивы (R)
Ванкомицин	11 (100%)	0	0
Гентамицин	11 (100%)	0	0
Даптомицин	11 (100%)	0	0

Клиндамицин	10 (90,9%)	0	1 (9,1%)
Левифлоксацин	0	11 (100%)	0
Линезолид	11 (100%)	0	0
Моксифлоксацин	11 (100%)	0	0
Оксациллин	11 (100%)	0	0
Рифампицин	2 (18,2%)	0	9 (81,8%)
Тетрациклин	11 (100%)	0	0
Триметоприм/сульфаметоксазол	11 (100%)	0	0
Цефокситин	11 (100%)	0	0
Ципрофлоксацин	11 (100%)	0	0
Эритромицин	10 (90,9%)	0	1 (9,1%)

Примечательно, что выделенные возбудители оказались чувствительны практически ко всем исследуемым антибактериальным препаратам, за исключением рифампицина – резистентность наблюдалась в 81,8% случаев. В 9,1% случаев отмечена резистентность к клиндамицину и эритромицину. Все возбудители имели промежуточную чувствительность к левофлоксацину.

Для большей наглядности оценку чувствительности метициллин-резистентного золотистого стафилококка мы привели в виде отдельной таблицы (Таблица 14).

Таблица 14 - Чувствительность MRSA к основным антибактериальным препаратам

Антибиотик	Чувствительность		
	Чувствительны (S)	Умеренно чувствительны (I)	Устойчивы (R)
Ванкомицин	5 (100%)	0	0

Гентамицин	5 (100%)	0	0
Даптомицин	5 (100%)	0	0
Клиндамицин	4 (75%)	0	1 (25%)
Левифлоксацин	0	4 (25%)	1 (25%)
Линезолид	5 (100%)	0	0
Моксифлоксацин	3 (60%)	0	2 (40%)
Оксациллин	0	0	5 (100%)
Рифампицин	0	0	5 (100%)
Тетрациклин	4 (75%)	0	1 (25%)
Триметоприм/сульфаметоксазол	5 (100%)	0	0
Цефокситин	0	0	5 (100%)
Ципрофлоксацин	0	4 (75%)	1 (25%)
Эритромицин	4 (25%)	0	1 (25%)

Все выделенные возбудители оказались устойчивы к оксациллину, рифампицину, цефокситину. При этом к ванкомицину, гентамицину, даптомицину, линезолиду и триметоприм/сульфаметоксазолу микроорганизмы оказались чувствительны в 100% случаев.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО РЯДА И ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

4.1 Характеристика пациентов и проведенных вмешательств

В анализ включено 606 пациентов: 185 пациенток - в группу, получавшую в качестве антибиотикопрофилактики ампициллин/сульбактам 5 дней, 421 пациентка – в группу, получавшую цефазолин 5 дней. Сравнительная характеристика пациентов по основным демографическим признакам представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Основные демографические показатели в исследуемых группах

Признак	Группа цефазолина (N=421)	Группа ампициллин/сульбактама (N=185)	p
Возраст	42,1 ± 0,38	42 ± 0,36	1
Индекс массы тела			
- <18,5	13 (3%)	12 (6,5%)	0,053
- 18,5-24,9	242 (57,5%)	98 (53%)	0,303
- 25-29,9	108 (25,7%)	48 (26%)	0,94
- 30-34,9	42 (10%)	21 (11,3%)	0,61
- 35-39,9	11 (2,6%)	3 (1,6%)	0,455
- >40	5 (1,2%)	3 (1,6%)	0,667
Наличие мутации			
- не обнаружено	286 (68%)	101 (54,6%)	0,002
- BRCA1	80 (19%)	60 (32,5%)	0,001
- BRCA2	10 41 (9,7%)	21 (11,4%)	0,547
- CHECK2	11 (2,4%)	2 (1%)	0,293
- ATM	0	0	0,916

Продолжение таблицы 15

- PALB2	2 (0,5%)	1 (0,5%)	0,348
- TP53	2 (0,5%)	0	
Курение			
-да	29 (6,9%)	20 (10,8%)	0,103
-нет	392 (93,1%)	165 (89,2%)	
Сахарный диабет			
-да	4 (1%)	3 (1,6%)	0,477
-нет	417 (99%)	182 (98,4%)	

При анализе исследуемые группы оказались сопоставимы по таким показателям как возраст, ИМТ, наличие мутации, статус курения и наличие в анамнезе сахарного диабета.

Кроме того мы сравнили исследуемые группы по основным характеристикам опухолевого процесса и предшествующему лечению. Результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Характеристика заболевания и предшествующего противоопухолевого лечения

Признак	Группа цефазолина (N=421)	Группа ампициллин/сульбактама (N=185)	p
Стадия			
- 0	23 (5,5%)	6 (3,2%)	0,239
- IA	70 (16,6%)	27 (14,7%)	0,53
- IB	0	0	1
- IIA	89 (21%)	51 (27,6%)	0,084
- IIB	47 (11,2%)	26 (14%)	0,857
- IIIA	33 (7,8%)	20 (10,8%)	0,233

Продолжение таблицы 16

- ШВ	112 (26,7%)	36 (19,5%)	0,06
- ШС	44 (10,5%)	18 (9,7%)	0,788
- IV	3 (0,7%)	1 (0,5%)	0,81
Фенотип			
- Тройной негативный	106 (25,2%)	57 (30,8%)	0,15
- Люминальный А	80 (19%)	34 (18,4%)	0,857
- Люминальный В Her +	39 (9,3%)	15 (8,1%)	0,646
- Люминальный В Her –	131 (31,1%)	53 (28,7%)	0,543
- Нелюминальный Her +	43 (10,2%)	20 (10,8%)	0,825
- неинвазивный рак	22 (5,2%)	6 (3,2%)	0,285
Наличие в анамнезе предшествующего противоопухолевого лечения			
-химиотерапия	235 (55,8%)	92 (49,7%)	0,167
-таргетная терапия	70 (16,6%)	22 (11,9%)	0,135
-лучевая терапия	172 (40,8%)	86 (46,5%)	0,197
- гормональная терапия	45 (10,7%)	45 (24,3%)	<0,001
- не получали никакого лечения	116 (27,6%)	36 (19,5%)	0,035

При анализе не оказалось достоверных различий между группами по стадии заболевания, фенотипу опухоли, наличию в анамнезе химиотерапии, таргетной и лучевой терапии. Однако отмечено, что в группе ампициллин/сульбактама большее число пациентов перед хирургическим вмешательством получали гормональную терапию - 24,3% против 10,7% в группе цефазолина, разница значима ($p < 0,001$). Поскольку, по данным литературы, применение гормональных

препаратов не оказывает существенного влияния на риск развития инфекционных осложнений, этот показатель не был взят нами во внимание.

У 42 пациентов (6,9%) был установлен диагноз первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) обеих молочных желез, в группе пациентов, получавших цефазолин - 5,5% (23 человека), из них 60,9% (14 человек) синхронные, 39,1% (9 человек) метасинхронные; в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики 9,7% (18 человек), из них 38,9% (7 человек) синхронные, 61,1% (11 человек) метасинхронные.

Химиотерапию в группе цефазолина получили 55,8%, в группе ампициллин/сульбактама – 49,7%, разница не значима ($p=0,167$). При этом в группе цефазолина 57,2% (241 пациентка) получали ХТ в неадьювантном режиме, 42,8% (180 больных) в адьювантном. В группе ампициллин/сульбактама 84% (77 больных) и 16% (15 больных) соответственно. Основные режимы предшествующей химиотерапии представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Распределение пациентов в зависимости от режима предшествующей химиотерапии

Режим ХТ	Группа цефазолина (N=235)	Группа ампициллин/сульбактама (N=92)	p
4АС+12 паклитаксел/карбоплатин	45 (19,1%)	33 (35,9%)	0,002
4АС+ 4 Д	58 (24,7%)	22 (23,9%)	0,885
4АС+12 Р	30 (12,9%)	6 (6,5%)	0,105
6 ТСНР	31 (13,2%)	15 (16,3%)	0,467
4/6 ТС	15 (6,4%)	7 (7,6%)	0,691
Гемцитабин+цисплатин	1 (0,4%)	0	0,534
4 АС + 4 ТНР	24 (10,2%)	8 (8,7%)	0,679
12 паклитаксел + трастузумаб	5 (2,1%)	1 (1,1%)	0,529

4АС+12 паклитаксел/карбоплатин	26 (11%)	0	<0,001
-----------------------------------	----------	---	--------

Предшествующую лучевую терапию получали всего 258 больных (42,6%), в группе цефазолина – 40,8%, в группе ампициллин/сульбактама – 46,5%, разница не значима ($p=0,903$). Основные режимы предшествующей лучевой терапии представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Распределение пациентов в зависимости от режима предшествующей лучевой терапии

Режим ЛТ	Группа цефазолина (N=172)	Группа ампициллин/сульбактама (N=86)	p
Стандартное фракционирование (РД 2 Гр, СД 50 Гр)	30 (17,4%)	12 (14%)	0,475
Гипофракционирование (РД 2,67 Гр, СД 40,05 Гр)	122 (70,9%)	68 (79%)	0,162
Отсутствует информация о проведенном режиме	20 (11,6%)	6 (7%)	0,243

Большинство больных – 190 человек (73,6%) получали лучевую терапию в режиме гипофракционирования, в группе цефазолина – 70,9%, в группе ампициллин/сульбактама – 79%, разница не значима ($p=0,162$).

В группе цефазолина 34% пациенток ($n=143$) до реконструкции молочной железы получали комплексное лечение (ХТ + операция + ЛТ) в различной последовательности; 12,4% ($n=52$) – комбинированное лечение, в том числе ХТ + операция – 7,8% ($n=33$), ЛТ + операция – 4% ($n=17$), ХТ + ЛТ – 0,5% ($n=2$); 192 пациентки (45,6%) подверглись только одному методу лечения, из них ХТ

получили 145 человека (34,5%), операция была выполнена 48 больным (11,4%), в 16,6% случаев пациентки не получали никакого предшествующего лечения (Рисунок 17).

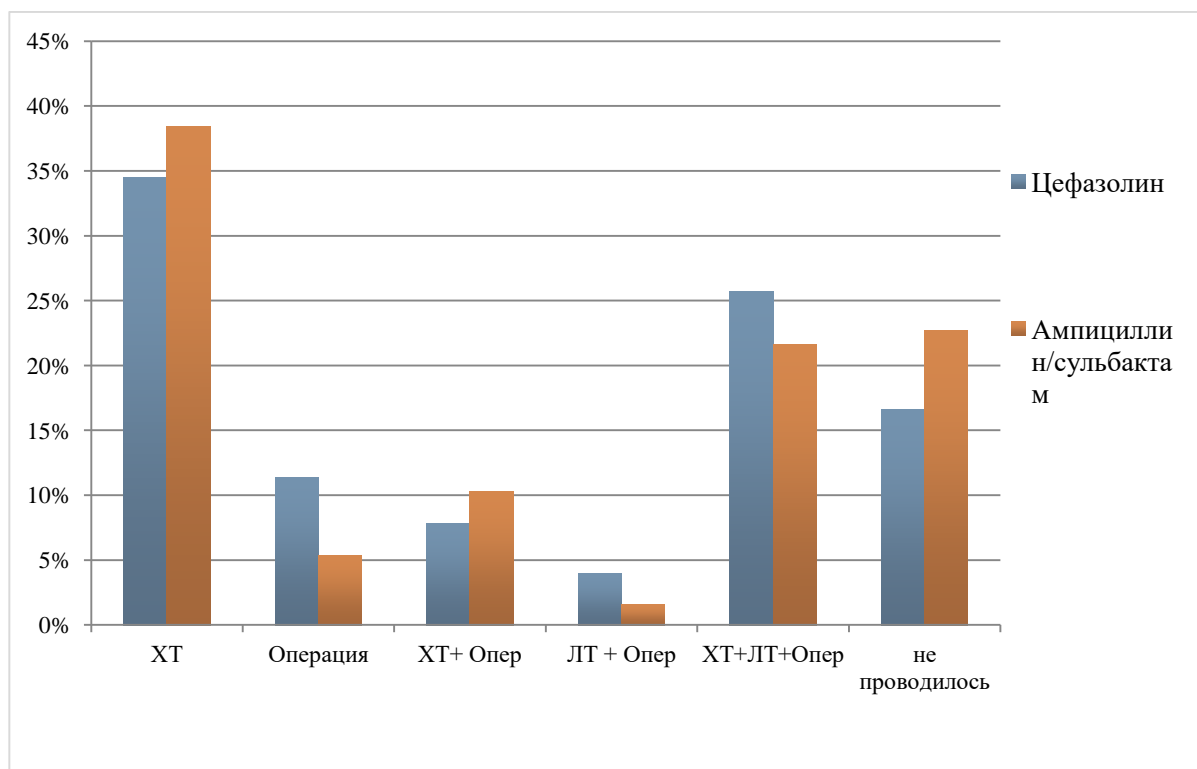


Рисунок 17 – Распределение пациенток в зависимости от комбинации предшествующего лечения

При сравнительной оценке основных параметров операции не было зафиксировано достоверных различий между исследуемыми группами по типу выполненной реконструкции (немедленная или отсроченная), а также по объему вмешательства на регионарных лимфоузлах. Данные представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Сравнительная характеристика ключевых параметров оперативного вмешательства

Признак	Группа цефазолина (N=421)	Группа ампициллин/сульбактама (N=185)	p
Тип реконструкции -немедленная -отсроченная	250 (59,4%) 171 (40,6%)	108 (58,4%) 77 (41,6%)	0,817
Тип эндопротеза - экспандер - имплантат	191 (45,4%) 230 (54,6%)	34 (18,4%) 151 (81,6%)	<0,001
Наличие дренажа -да -нет	348 (82,7%) 73 (17,3%)	178 (96,2%) 7 (3,8%)	<0,001
Диссекция лимфоузлов - не проводилась - БСЛУ - Аксиллярная лимфаденэктомия	185 (44%) 118 (28%) 118 (28%)	72 (39%) 66 (35,7%) 47 (25,3%)	0,25 0,06 0,505

Однако оказалось, что в группе ампициллин/сульбактама достоверно чаще устанавливались имплантаты, чем экспандеры – 81,6% (n=151) случаев против 54,6% (n=230) случаев в группе цефазолина (p<0,001). В связи с чем, данный показатель не будет в дальнейшем учитываться при проведении однофакторного анализа возможных факторов риска. Кроме того, отмечена статистически значимая разница в частоте установки дренажей между исследуемыми группами, 82,7% в группе цефазолина против 96,2% в группе ампициллин/сульбактама (p<0,001).

Отмечено, что 399 операций (65,8%) были односторонними, 207 (34,2%) — двухсторонними. В группе цефазолина 290 операций (68,9%) – односторонние, 131 (31,1%) - двухсторонняя, в группе ампициллин/сульбактама 109 операций

(59%) и 76 (41%) соответственно. Подробная структура выполненных операций представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Распределение больных в зависимости от объема выполненного оперативного вмешательства

Объем операции	Группа цефазолина (N=552)	Группа ампициллин/сульбактама (N=259)	p
Мастэктомия с установкой экспандера	108 (19,6%)	33 (12,7%)	0,017
Подкожная/кожесохранная мастэктомия с установкой экспандера	70 (12,7%)	15 (5,8%)	0,004
Подкожная/кожесохранная мастэктомия с установкой импланта	168 (30,3%)	147 (56,8%)	<0,001
Отсроченная реконструкция (замена экспандера на имплантат)	140 (25,4%)	43 (16,6%)	0,006
Отсроченная реконструкция экспандером	16 (2,9%)	11 (4,2%)	0,319
ТДЛ с установкой экспандера	0	2 (0,8%)	0,039
ТДЛ с установкой имплантата	8 (1,5%)	5 (1,9%)	0,611
Аугментация	20 (3,6%)	3 (1,2%)	0,049
Отсроченная реконструкция (замена экспандера на экспандер)	8 (1,5%)	0	0,054

Отсроченная реконструкция (замена имплантата на имплант)	14 (2,5%)	0	0,1
--	-----------	---	-----

4.2 Сравнительный анализ частоты инфекционных осложнений в исследуемых группах

Для сравнения эффективности антибиотиков группы ингибиторзащищенных пенициллинов (ампициллин/сульбактам) и цефалоспоринов (цефазолин) при их назначении с профилактической целью, мы оценивали частоту развития ИОХВ в исследуемых группах.

Частота инфекционных осложнений в группе цефазолина составила 3,6% (15 случаев), в группе ампициллин/сульбактама — 5,4% (10 случаев), различия статистически оказались незначимыми ($p = 0,294$) (Рисунок 18).

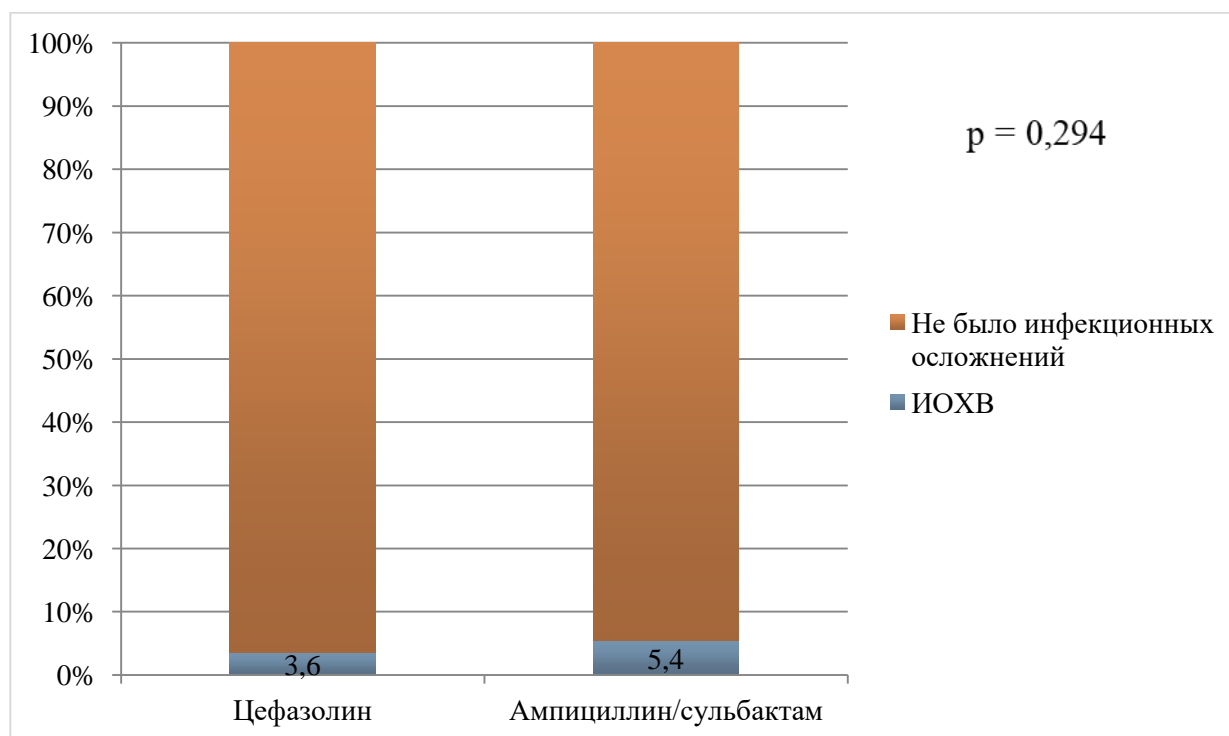


Рисунок 18 – Частота ИОХВ в исследуемых группах

Примечательно, что достоверных различий в частоте возникновения ИОХВ в группе цефазолина в летнее время по сравнению с остальными месяцами отмечено не было. В июне-августе зафиксировано 3 случая ИОХВ (3%), в то время как в октябре-ноябре – 1 случай (1,1%), $p=0,389$; в декабре-феврале – 6 случаев (5,1%), $p=0,425$; в марте-мае – 5 случаев (4,3%), $p=0,602$. В группе ампициллин-сульбактама при попарном сравнении также не было отмечено различий в частоте инфекционных осложнений в разные месяцы. В июне-августе зафиксировано 4 случая ИОХВ (7,7%), в то время как в октябре-ноябре – 2 случая (4,5%), $p=0,526$; в декабре-феврале – 2 случая (5,4%), $p=0,672$; в марте-мае – 2 случая (3,8%), $p=0,401$ (Рисунок 19, Таблица 21).

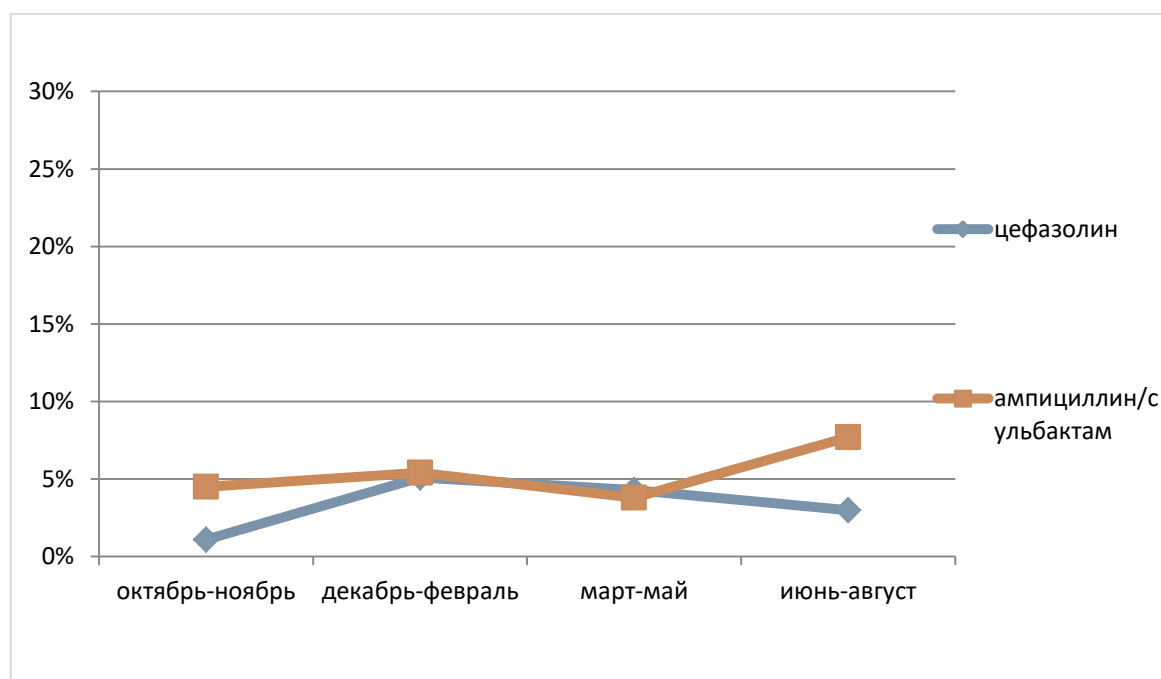


Рисунок 19 – Сезонность инфекционных осложнений

При сравнении частоты ИОХВ между группами в разные месяцы, ни в один из периодов не было отмечено статистически значимых различий (Таблица 21).

Таблица 21 – Распределение инфекционных осложнений в зависимости от времени года

Сезон	Группа цефазолина		Группа ампициллин/сульбактама		p
	N операций	N осложнений	N операций	N осложнений	
Октябрь-ноябрь	87	1 (1,1%)	44	2 (4,5%)	0,22
Декабрь-февраль	117	6 (5,1%)	37	2 (5,4%)	0,948
Март-май	116	5 (4,3%)	52	2 (3,8%)	0,89
Июнь-август	101	3 (3%)	52	4 (7,7%)	0,186

Нами было проанализировано время до развития инфекционных осложнений, данные представлены на рисунке 20 и в таблице 22.

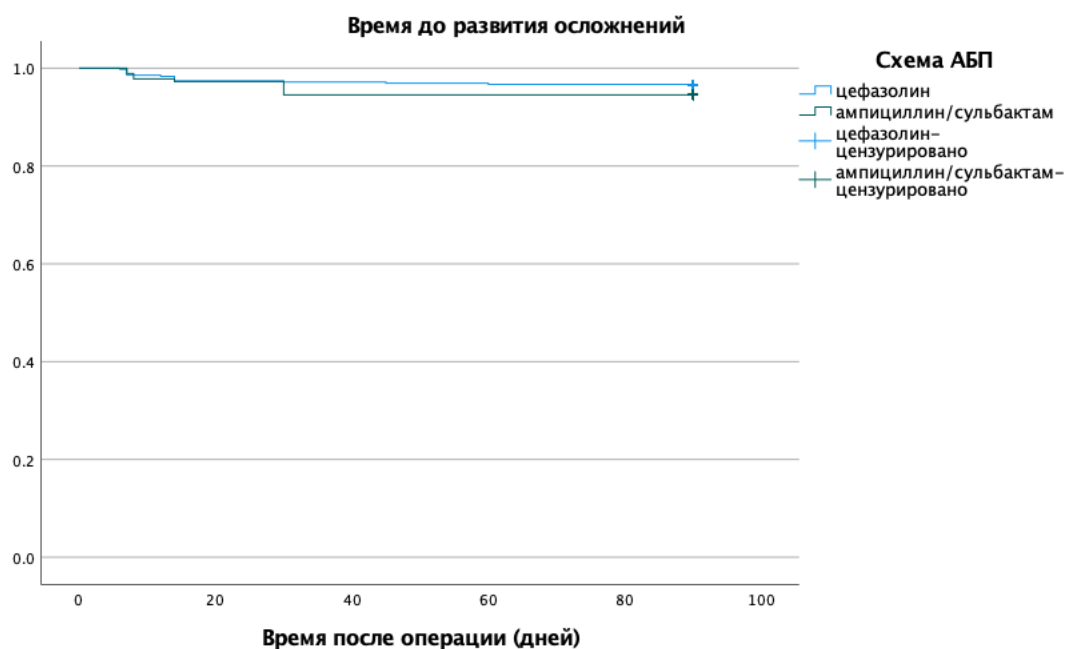


Рисунок 20 - Время до развития ИОХВ в исследуемых группах

Таблица 22 - Сроки возникновения инфекционных осложнений

Срок возникновения	Группа цефазолина (15 осложнений)	Группа ампициллин/сульбактама (10 осложнений)	p
1-14 дней	7 (46,7%)	4 (40%)	0,032
15-30 дней	5 (33,3%)	1 (10%)	0,847
31-60 дней	2 (13,3%)	5 (50%)	0,002
61-90 дней	1 (6,7%)	0	0,421

Большинство осложнений (80%) в группе цефазолина развились в первые 30 дней после операции, в то время как в ампициллин/сульбактама 50% случаев ИОХВ зарегистрированы в интервале от 31 до 60 дней. Медиана времени до развития ИОХВ в группе цефазолина составила 14 дней, в группе ампициллин/сульбактама – 22 дня ($p < 0,001$).

Степень тяжести послеоперационных инфекционных осложнений оценивалась с помощью классификации Clavien-Dindo (Таблица 23).

Таблица 23 – Тяжесть инфекционных осложнений в исследуемых группах по Clavien-Dindo

Класс	Группа цефазолина (N=15)	Группа ампициллин/сульбактама (N=10)	p
II	3 (20%)	4 (40%)	0,276
IIIВ	12 (80%)	6 (60%)	

Отмечено, что 3 (20%) пациенткам в группе цефазолина и 4 (40%) больным в группе ампициллин/сульбактама в связи с возникшей раневой инфекцией потребовалось назначения только лекарственного лечения (II класс осложнений по Clavien-Dindo), а именно антибактериальной терапии. В 12 случаях (80%) в группе цефазолина и в 6 (60%) случаях в группе

ампициллин/сульбактама помимо лекарственного лечения, потребовалось выполнение повторного хирургического вмешательства (III класс осложнений по Clavien-Dindo). Сравнительная оценка частоты удаления имплантата/экспандера в исследуемых группах проиллюстрирована на рисунке 21.

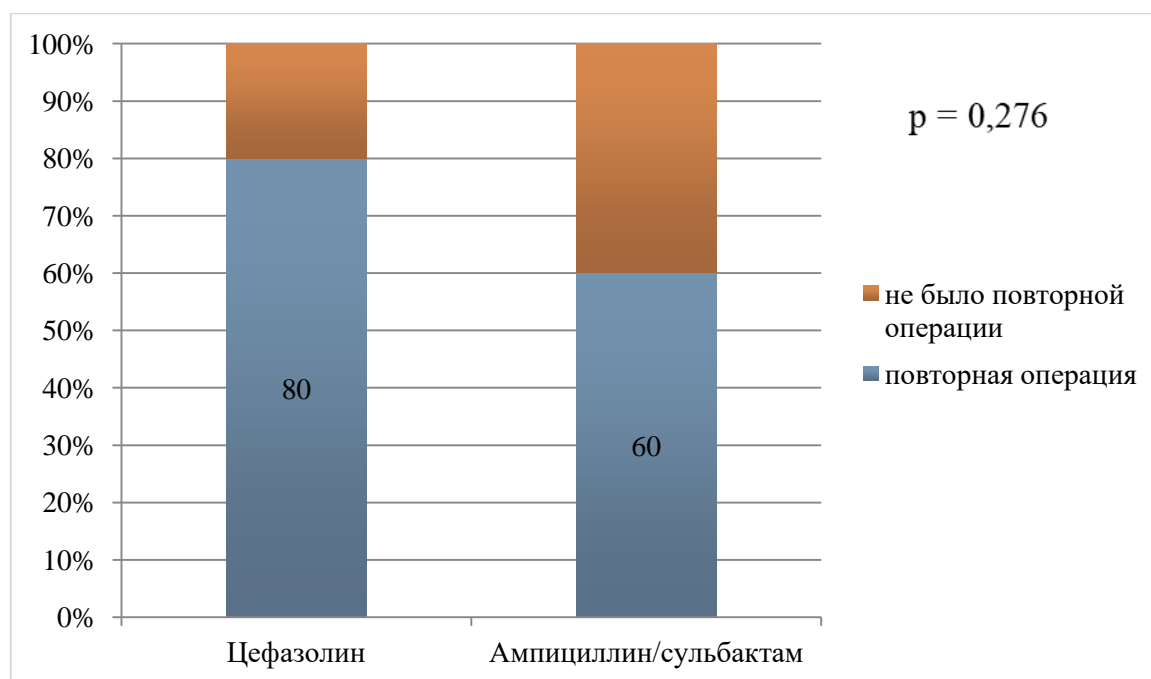


Рисунок 21 – Частота удаления эндопротеза в исследуемых группах

В качестве эмпирической антибактериальной терапии в группе пациенток, получавших в качестве периоперационной антибиотикопрофилактики цефазолин, назначались следующие схемы: 3 пациентки получали ванкомицин 1 г х 2 раза/сутки в/в капельно в монорежиме, 1 пациентка получала цефоперазон/сульбактам 4 г х 2 раза/сутки в/в капельно + ванкомицин 1 г х 2 раза/сутки в/в капельно, ещё одной пациентке была назначена комбинация пиперациллин/тазобактам 4,5 грамма 3 раза/сутки в/в капельно + ванкомицин 1 г х 2 раза/сутки в/в капельно. Все остальные больные проходили лечение амбулаторно и получали пероральную антибактериальную терапию моксифлоксацином 400 мг х 1 раз/сутки. После получения результатов микробиологического исследования, проводилась при необходимости коррекция терапии в зависимости от результатов антибиотикограммы.

4.3 Оценка влияния факторов риска на частоту возникновения инфекционных осложнений

Мы провели однофакторный анализ критериев, который могли влиять на частоту ИОХВ в группе пациентов, получавших цефазолин. Данные представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Влияние факторов на частоту ИОХВ в группе пациентов, получавших цефазолин – однофакторный регрессионный анализ (Cox-регрессия)

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Возраст >50 лет	0,430	0,057-3,208	0,393
ИМТ >30	2,257	0,744-6,851	0,145
Курение	2,08	0,493-8,779	0,316
Предшествующая химиотерапия	0,905	0,334-2,449	0,844
Предшествующая лучевая терапия	1,701	0,628-4,605	0,291
Аксиллярная лимфодиссекция	0,934	0,303-2,875	0,905
Послеоперационная таргетная терапия	0,944	0,219-4,077	0,939
Послеоперационная лучевая терапия	0,592	0,17-2,062	0,403
Летний сезон	0,792	0,228-2,752	0,713

Ни один из изучаемых факторов не оказывал достоверного влияния на частоту возникновения раневой инфекции.

4.4 Сравнительный анализ частоты побочных эффектов в исследуемых группах

Нами проведено сравнение токсичности периоперационной антибиотикопрофилактики в зависимости от применяемого препарата, результаты представлены на рисунке 22.

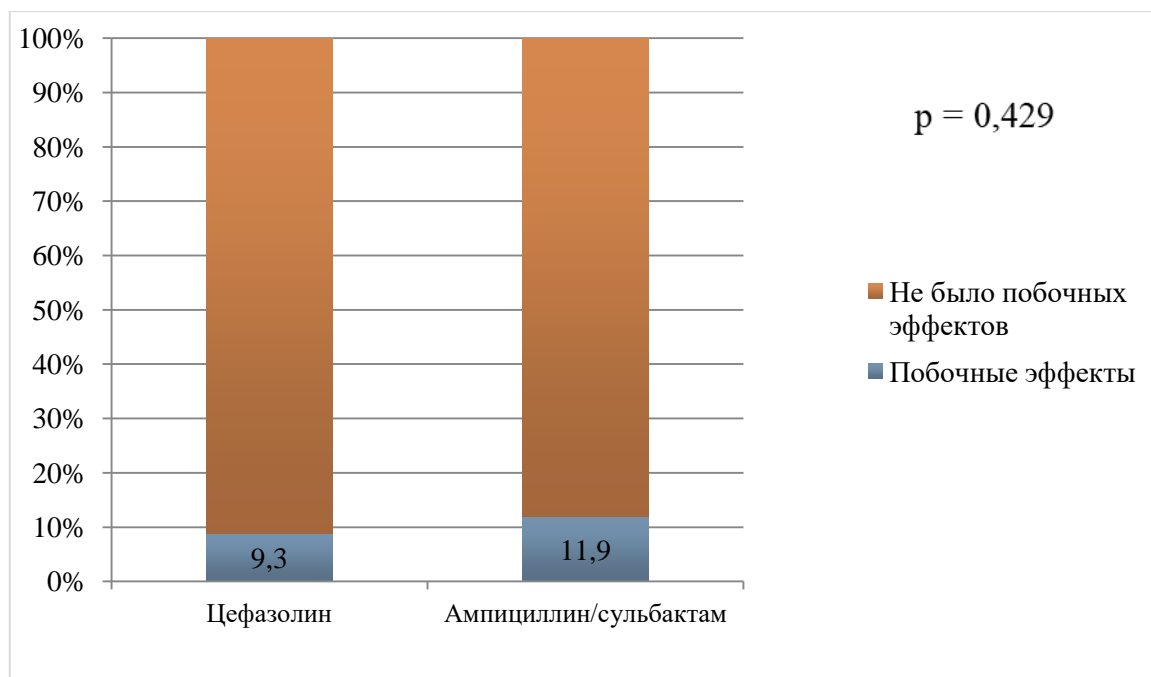


Рисунок 22 – Сравнительный анализ токсичности антибиотикопрофилактики в исследуемых группах

Не отмечено достоверных различий в частоте побочных эффектов в исследуемых группах ($p=0,429$).

Основные побочные эффекты представлены на рисунке 23.

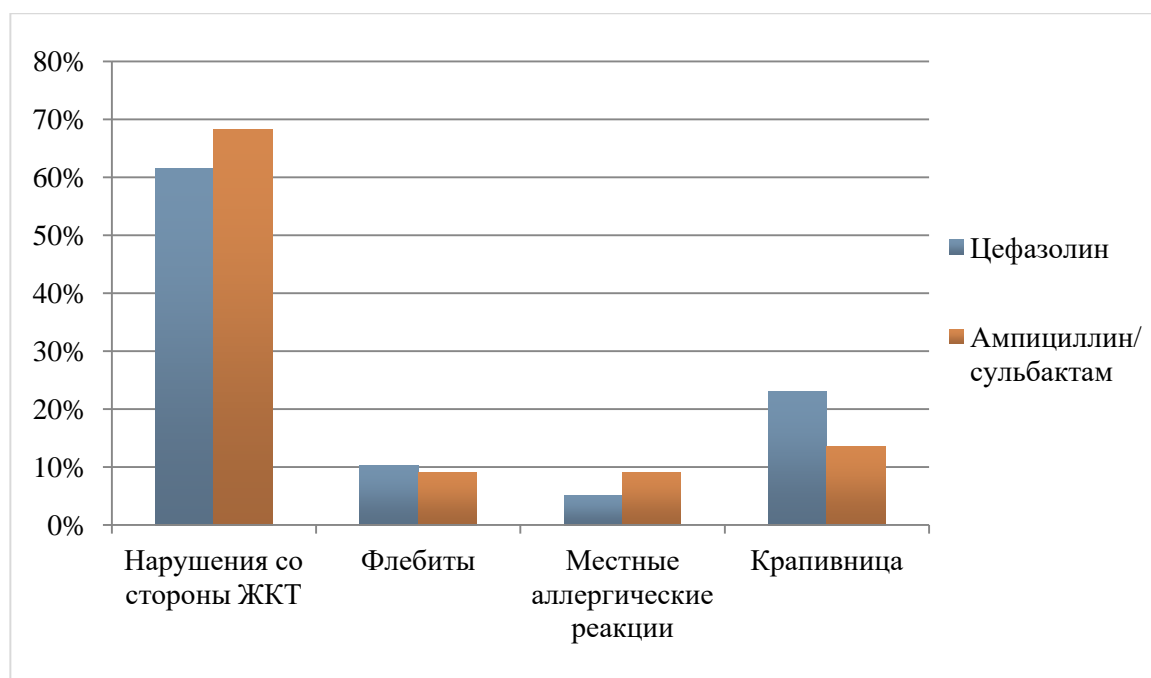


Рисунок 23 – Структура побочных эффектов

Чаще всего были отмечены нарушения со стороны пищеварительной системы (диспепсия, тошнота, рвота, диарея) - 61,5% в группе цефазолина, 68,2% в группе ампициллин/сульбактама, флебиты в месте установки периферического венозного катетера – 10,3% и 9,1%, и крапивница – 20,3% и 13,6%, местные аллергические реакции – 5,1% и 9,1% соответственно.

4.5 Оценка результатов микробиологического исследования

При анализе микробиологической структуры основных возбудителей ИОХВ в группе пациентов, получавших в качестве периоперационной антибиотикопрофилактики цефазолин, оказалось, что всего было выделено 8 различных видов бактерий, при этом золотистый стафилококк обнаружен лишь в 1 случае (9%). Подробная таксономическая структура представлена на рисунке 24.

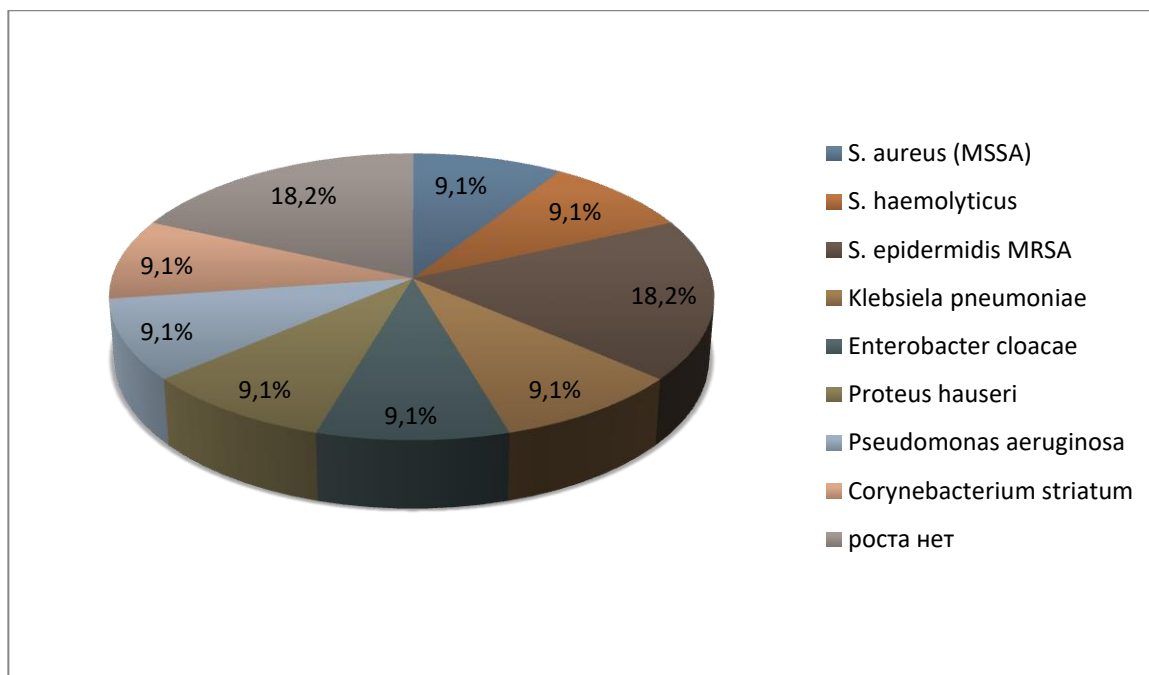


Рисунок 24 – Таксономическая структура основных возбудителей ИОХВ в группе цефазолина

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день эффективная профилактика ИОХВ требует комплексного подхода, включающего в себя как стандартные, так и новые перспективные методы [109].

Одним из ключевых компонентов снижения риска инфекционных осложнений в хирургии, наряду с совершенствованием оперативной техники и неукоснительным соблюдением асептических и антисептических мер, выступает периоперационная антибиотикопрофилактика [110]. Внедрение данного подхода было подкреплено результатами ряда исследований, проведенных во второй половине XX века. Экспериментальные и клинические данные убедительно продемонстрировали, что использование антибиотиков в профилактических целях позволяет существенно сократить частоту послеоперационных инфекций, снижая ее с 20–40% до 1,5–5% [111-113].

Тем не менее, анализ данных зарубежной литературы показал, что после реконструктивных операций на молочной железе, при выполнении которых используются инородные материалы – экспандеры, имплантаты, частота возникновения инфекции ложа эндопротеза может достигать 10-30% [90,91]. В связи с этим в мировом сообществе до сих пор ведутся дискуссии о выборе оптимального антибиотика и режима его применения при таких операциях, с учетом максимальной клинической эффективности и экономической целесообразности [114].

К примеру, по-прежнему нет четко выработанного стандарта, касающегося продолжительности применения антибиотика в послеоперационном периоде. Несмотря на отсутствие прочной доказательной базы, в некоторых ситуациях антибактериальный препарат назначается на 3, 5, 7 дней, до удаления дренажей или до выписки пациента из стационара. Выбор того или иного режима субъективен и зависит от личного опыта конкретного специалиста.

В нашем центре также длительное время в качестве антибиотикопрофилактики назначался цефазолин в стандартных дозах на 5 суток.

При этом ретроспективный анализ данных показал, что частота ИОХВ составляла 3,6%.

Однако высокая частота побочных эффектов на фоне приема антибактериальных препаратов, возникновение которых ухудшает качество жизни пациенток, а также стремительный рост числа устойчивых к антибактериальным препаратам микроорганизмов подтолкнули нас к проведению проспективного рандомизированного исследования по оптимизации антибиотикопрофилактики после реконструктивных операций с использованием алломатериалов у больных раком молочной железы.

Основной нашей целью было понять, можем ли мы, работая в условиях крупного многопрофильного онкологического центра, где ежедневно выполняются сотни операций на различных органах, отказаться от превентивной длительной антибиотикопрофилактики в пользу короткого курса и при этом не повысить риски развития раневой инфекции у пациентов.

В Российской Федерации такие исследования ранее не проводились, а большинство зарубежных исследований являются ретроспективными, в связи с чем, как известно, имеют ряд ограничений.

На первом этапе мы сравнивали эффективность стандартной (24 часа) и пролонгированной (5 суток) антибиотикопрофилактики. Выбор соответствующего режима в первом случае был обусловлен стандартом, закрепленным в действующих на данный момент клинических рекомендациях, а во втором случае - на основании опыта нашего отделения, а также опыта зарубежных коллег [94, 96].

Оказалось, что частота ИОХВ в группе стандартной антибиотикопрофилактики составила 9,5%, в то время как в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики - 5,4%. И хотя выявленные различия оказались статистически не значимыми ($p = 0,132$), тенденция к повышению частоты инфекционных осложнений при сокращении длительности антибиотикопрофилактики прослеживалась.

Примечательным, на наш взгляд, является статистически значимое увеличение частоты ИОХВ в летнее время ($p < 0,001$). В одном из последних исследований, опубликованном в 2022 году, Kyunghyun Min и соавт. представили анализ данных пациентов, перенесших реконструкцию молочной железы с использованием имплантатов. У 42 пациенток из 460 проанализированных (9,1%) развилась инфекция. Среди них у 15 больных (35,7%) ИОХВ выявлены в жаркое (июль-август) время года ($p = 0,003$). Авторы подчеркивают, что при температуре выше 25°C , риск заражения увеличивался на 45,2% на каждый 1°C повышения, что было статистически значимо (ОШ 1,452, 95% ДИ 1,198-1,76, $p < 0,001$) [115].

Нами был проведен сравнительный анализ частоты ИОХВ между двумя исследуемыми группами в разное время года. Отметим, что летом различия в частоте инфекционных осложнений оказались статистически значимыми ($p = 0,019$). Пролонгированная антибиотикопрофилактика оказалась более эффективной мерой в предотвращении развития ИОХВ. В то же время в остальные месяцы достоверные различия получены не были ($p = 0,9$ (октябрь-ноябрь); $p = 0,69$ (декабрь-февраль); $p = 0,57$ (март-май)). Мы не нашли ни в отечественных, ни зарубежных источниках данных, оценивающих влияние сезона на выбор того или иного режима антибиотикопрофилактики, в связи с чем полученные нами результаты представляют большой интерес и имеют практическую значимость.

Что касается частоты побочных эффектов в исследуемых группах, то проведенный в рамках нашего исследования анализ, показал достоверное повышение частоты побочных эффектов у пациентов, получавших длительную антибиотикопрофилактику 11,9% против 3,6% ($p = 0,004$). Это является ещё одним аргументом в пользу отказа от пролонгированной антибиотикопрофилактики.

При анализе литературы, данные о влиянии тех или иных факторов на частоту ИОХВ после реконструкции молочной железы оказались противоречивыми. Так, в исследовании Kato Н. и соавт. (2013) в качестве факторов риска ИОХВ были определены сахарный диабет, предоперационная

химиотерапия, повторные установки эндопротеза [60]. Однако в 2024г. были опубликованы результаты исследования Nogi H. и соавт., согласно которым наличие в анамнезе неoadъювантной химиотерапии достоверно не увеличивало частоту раневой инфекции – 3,6% в группе НАХТ по сравнению с 4,9% в контрольной группе ($p = 0,16$) [65].

С целью выявления факторов, которые могли бы влиять на частоту ИОХВ, нами были проанализированы отдельно в двух исследуемых группах следующие характеристики: возраст, ИМТ, курение, предшествующее лечение (химиотерапия, лучевая терапия), объем операции на регионарных лимфоузлах, послеоперационное лечение в течение периода наблюдения (химиотерапия, лучевая терапия, таргетная терапия), летний сезон. Достоверное влияние на частоту инфекционных осложнений в нашем исследовании оказывал только один фактор - летний сезон.

Однако, стоит отметить, что также была выявлена тенденция к увеличению частоты ИОХВ у пациентов, получавших в послеоперационном периоде таргетную терапию трастузумабом ($p = 0,059$ в группе стандартной антибиотикопрофилактики и $p = 0,084$ в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики). В литературе мы не нашли исследований, оценивающих влияние трастузумаба на вероятность развития послеоперационных раневых инфекций. Однако в метаанализе T. Funakoshi и соавт., опубликованном в 2015г. было доказано, что использование трастузумаба связано с повышенным риском фебрильной нейтропении (ОШ 1,28, 95% ДИ 1,08-1,52, $p = 0,004$) и тяжелой инфекции (ОШ 1,21, 95% ДИ 1,07-1,37, $p = 0,002$) [116]. Относительно небольшое количество пациентов в нашем исследовании не позволяют сделать однозначных выводов. Тем не менее, полученные данные представляют большой интерес и создают предпосылки для дальнейшего исследования данной проблемы.

На втором этапе исследования мы сравнивали эффективность антибиотиков группы цефалоспоринов (цефазолин) и ингибиторзащищенных пенициллинов (ампициллин/сульбактам).

В качестве «золотого» стандарта периоперационной антибиотикопрофилактики в клинических рекомендациях, благодаря своей быстрой бактерицидной активности против грамположительных микроорганизмов, прежде всего стафилококков, указывается цефазолин [117-119]. Однако при проведении ретроспективного анализа данных пациентов с ИОХВ, получавших профилактической целью цефазолин в течение 5 суток, нами был отмечен разнообразный спектр возбудителей, включающий 8 видов микроорганизмов: *S. aureus* (9,1%), *S. haemolyticus* (9,1%), *S. epidermidis* (18,2%), *Klebsiella pneumoniae* (9,1%), *Enterobacter cloacae* (9,1%), *Proteus hauseri* (9,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (9,1%), *Corynebacterium striatum* (9,1%). В связи с этим для проспективной части нашего исследования в качестве антибиотика для периоперационной антибиотикопрофилактики мы выбрали ампициллин/сульбактам, который обладает более широким антимикробным спектром, а также антианаэробной активностью [87].

Сравнивая частоту возникновения ИОХВ и частоту развития побочных эффектов у пациентов, мы не получили статистически значимых различий в группе, получавшей цефазолин 5 дней и в группе, получавшей ампициллин/сульбактам 5 дней. За период наблюдения 90 дней, инфекция ложа эндопротеза была зафиксирована в 3,6% случаев в группе цефазолина, и в 5,4% случаев в группе ампициллин/сульбактама ($p = 0,294$). Побочные эффекты были обнаружены у 9,3% и 11,9% соответственно ($p = 0,429$). При этом отмечено, что основным возбудителем инфекции в группе ампициллин/сульбактама был золотистый стафилококк (60% случаев), ни один из возбудителей, выделенных в ретроспективной группе, обнаружен не был.

Недостатком ампициллин/сульбактама является его короткий период полувыведения, в связи с чем необходимо его интраоперационное введение каждые 2 часа, поэтому, на наш взгляд, применение ампициллин/сульбактама при продолжительности операции более 4 часов является нецелесообразным.

Таким образом, при планируемой длительности операции менее 4 часов оптимальным является применение в качестве периоперационной

антибиотикопрофилактики ампициллин/сульбактама за 30 мин до операции, затем интраоперационно через 2 часа введение повторной дозы. Длительность назначения в послеоперационном периоде определяется временем года, летом – 120 часов (5 суток), в остальное время – 24 часа. При продолжительности операции более 4 часов целесообразно применение цефазолина в аналогичном режиме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективная антибиотикопрофилактика в периоперационном периоде играет важную роль в концепции Fast Track, поскольку помогает снизить риск развития осложнений, уменьшить потребность в лекарственных препаратах и, как следствие, сократить время нахождения пациента в стационаре [110].

Однако нерациональное и бесконтрольное применение антибактериальных препаратов приводит к формированию антибиотикорезистентности, что представляет угрозу не только для отдельных пациентов, но и для всей системы здравоохранения в целом. В связи с этим остро встает вопрос оптимизации использования антибактериальных препаратов, в том числе с профилактической целью.

Основной задачей антибиотикопрофилактики является создание терапевтических концентраций лекарственного препарата в тканях во время операции — в период от разреза до закрытия раны, а также в первые часы после операции для снижения контаминации до уровня, когда защитные силы организма не позволят развиваться клинически значимой инфекции. Исходя из этого определения более продолжительное применение антибиотика в послеоперационном периоде является нецелесообразным.

Профилактика ИОХВ является сложной и многогранной задачей, требующей комплексного подхода, включающего строгое соблюдение правил асептики и антисептики, тщательную предоперационную подготовку, совершенствование техники оперирования, адекватное анестезиологическое обеспечение операции [120]. Важно понимать, что антибиотики, применяемые в качестве профилактической меры, являются лишь одним из компонентов этой стратегии и не могут полностью заменить или компенсировать все остальные ее компоненты. Превентивное использование антимикробных средств не отменяет необходимость соблюдения стандартных правил гигиены и санитарных норм, не может компенсировать недостаток опыта врача, погрешности в технике исполнения операций, а также нарушение температурных норм в операционном

блоке. [110]. Только объединив эти усилия, можно достичь значительного прогресса в борьбе с ИОХВ и обеспечить более безопасную и качественную медицинскую помощь.

Внедрение современных технологий, таких как системы мониторинга стерильности, новые антисептические средства и биологически активные раневые покрытия, также может способствовать снижению частоты ИОХВ. Необходимо постоянно искать и внедрять инновационные подходы для улучшения безопасности пациентов.

В заключение отметим, результаты нашего исследования показали, что после реконструктивных операций на молочной железе, в том числе с использованием инородных материалов — экспандеров/имплантатов можно и нужно ограничивать длительность применения антибиотиков в послеоперационном периоде в пределах 24 часов.

ВЫВОДЫ

1. Общая частота инфекционных осложнений после реконструктивных операций с использованием алломатериалов у больных раком молочной железы составила 7,4%, при этом в 61,5% случаев ИОХВ стали причиной удаления эндопротеза.

2. При сравнительном анализе не выявлено достоверных различий в частоте инфекционных осложнений в группах стандартной (9,5%) и пролонгированной (5,4%) антибиотикопрофилактики ($p = 0,132$). Однако подгрупповой анализ показал, что в летние месяцы частота ИОХВ была достоверно выше в группе стандартной антибиотикопрофилактики ($p = 0,019$), в остальные месяцы статистически значимые различия получены не было: в октябре-ноябре $p = 0,9$, в декабре – январе $p = 0,69$, в марте – мае $p = 0,57$.

3. Длительное применение антибактериальных препаратов с профилактической целью в послеоперационной периоде сопряжено с достоверно большей частотой развития побочных эффектов ($p = 0,004$).

4. При сравнении эффективности цефазолина и ампициллин/сульбактама не обнаружено достоверных различий в частоте возникновения ИОХВ – 3,6% против 5,4% соответственно ($p = 0,294$), а также в частоте развития побочных эффектов – 9,3% против 11,9% ($p = 0,429$).

5. При проведении однофакторного анализа выявлено, что только летний сезон достоверно влиял на частоту развития инфекционных осложнений ($p < 0,001$). Кроме того, отмечена тенденция к увеличению частоты ИОХВ у пациентов, получавших в послеоперационном периоде таргетную терапию трастузумабом ($p = 0,059$ в группе стандартной антибиотикопрофилактики, $p = 0,084$ в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики), однако статистической значимости достичь не удалось. Предшествующее противоопухолевое лечение (химиотерапия, лучевая терапия), ИМТ, тип реконструкции, тип эндопротеза не являются значимыми факторами риска

развития ИОХВ и не могут служить показанием для продления антибиотикопрофилактики.

6. Золотистый стафилококк преобладал в таксономической структуре основных возбудителей ИОХВ у пациентов, получавших в качестве антибиотикопрофилактики ампициллин/сульбактам (76%). Причем в 31,2% случаев был выделен метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA). Однако в ретроспективной группе больных, получавших в качестве антибиотикопрофилактики цефазолин, отмечен разнообразный спектр возбудителей, включающий 8 видов микроорганизмов: *S. aureus* (9,1%), *S. haemolyticus* (9,1%), *S. epidermidis* (18,2%), *Klebsiella pneumoniae* (9,1%), *Enterobacter cloacae* (9,1%), *Proteus hauseri* (9,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (9,1%), *Corynebacterium striatum* (9,1%).

7. При планируемой длительности операции менее 4 часов оптимальным является применение в качестве периоперационной антибиотикопрофилактики ампициллин/сульбактама за 30 мин до операции, затем интраоперационно через 2 часа введение повторной дозы. Длительность назначения в послеоперационном периоде определяется временем года, летом – 120 часов (5 суток), в остальное время – 24 часа. При продолжительности операции более 4 часов целесообразно применение цефазолина в аналогичном режиме.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП - антибиотипрофилактика

БСЛУ – биопсия сигнального лимфоузла

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно – кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства

ЛТ – лучевая терапия

НАХТ – неоадьювантная химиотерапия

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПАП – периоперационная антибиотикопрофилактика

ПМЗО – первично-множественные злокачественные опухоли

РД – разовая доза

РМЖ – рак молочной железы

САК – сосково - ареолярный комплекс

СД – суммарная доза

СКАТ – Стратегия контроля антимикробной терапии

СРБ – С-реактивный белок

ТДЛ – торакодорзальный лоскут

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТ – химиотерапия

ADM – Acellular Dermal Matrix (бесклеточный дермальный матрикс)

BIA-ALCL – Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (имплант-ассоциированная лимфома)

CDC – Centre for Disease Control and Prevention (Центр по контролю и профилактике заболеваний США)

CONSORT – Consolidated Standarts Of Reporting Trials (консолидированные стандарты предоставления результатов о рандомизированных исследованиях)

DIEP – Deep Inferior Epigastric Perforator flap (лоскут глубокой нижней эпигастральной артерии)

MSSA - methicillin-sensitive Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительный золотистый стафилококк)

MRSA - methicillin-resistant Staphylococcus aureus – (метициллин-резистентный золотистый стафилококк)

SGAP – Superior Gluteal Artery Perforator flap (Лоскут перфоранта верхней ягодичной артерии)

TRAM –Transverse rectus abdominis muscle flap (лоскут поперечной прямой мышцы живота)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – илл. – 262 с.
2. Александрова, Л. М. Рак молочной железы: современные аспекты скрининга и диагностики / Л. М. Александрова, И. В. Высоцкая. – Москва: Медицинская кга, 2018. – 240 с.
3. Гуляева, А.Э. Послеоперационные инфекционные осложнения в реконструктивной хирургии опухолей молочной железы с применением эндопротезов / А.Э. Гуляева, Е.А. Ким, З.В. Григорьевская и др.// Вопросы онкологии. – 2025. – Т.71. –№3. –С.523-531.
4. Quality-of-Life Outcomes Improve with Nipple-Sparing Mastectomy and Breast Reconstruction/ C.R. Bailey, O. Ogbuagu, P. A. Baltodano [et.all.] // Plastic and reconstructive surgery. – 2017. –Vol 140. – №2. – P. 219-226.
5. Antibiotic Prophylaxis in Alloplastic Breast Reconstruction: Regimens and Outcomes/ E.H. Liu, M. Tong, G. Y. Kim [et.all.] // Plastic surgery (Oakville, Ont.). – 2022. – Vol 30. – №1.– P. 25-31.
6. Critical Evaluation of Risk Factors of Infection Following 2-Stage Implant-Based Breast Reconstruction/ C. Long, G.R. Sue, A. Chattopadhyay [et.all.] // Plastic and reconstructive surgery. – 2017. – Vol 5. – №7.– P. 1386.
7. Do Postoperative Prophylactic Antibiotics Reduce Highly Virulent Infections?: An Analysis of 660 Tissue Expander Breast Reconstructions/ K. Monroig, K. Ghosh, J. E. Marquez [et.all.] // Annals of plastic surgery. – 2020. –Vol 85. – №1.– P. 50-53.
8. Белобородов, В. Б. Антимикробная терапия: руководство для врачей / В. Б. Белобородов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 592 с.

9. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017/ S.I. Berríos-Torres, C.A. Umscheid, D.W. Bratzler [et.all.] // JAMA surgery. – 2017. - Vol 152. – №8.– P. 784–791.

10. Брико, Н.И. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. – Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018. – 72 с.

11. Мукерджи, С. Царь всех болезней. Биография рака. / С. Мукерджи; пер. с англ. М. Виноградовой. — Москва : Издательство АСТ : CORPUS, 2023. — 640 с.

12. Летягин, В.П. Эволюция хирургического лечения рака молочной железы/ В.П. Летягин // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – №1. – С. 32-36.

13. Каширина, Е.П. Хирургическое лечение рака молочной железы. Историческое развитие и современная картина (обзор литературы)/ Е.П. Каширина, Р.Н.Комаров, Д.В. Вычужанин // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т.11.– №3. – С. 220-227.

14. Давыдов, М.И. Клиническая маммология: практическое руководство. - М.: АБВ-пресс, 2010. – 154 с.

15. Madden, J.L. Modified radical mastectomy/ J.L. Madden. // Surgery, gynecology and obstetrics. – 1965. – №6. – P. 1221–1230.

16. Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer/ B. Fisher, S. Anderson, J. Bryant [et.all]. // The New England journal of medicine. – 2002. – Vol. 347. – №16.– P. 1233–1241.

17. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial/ J.A. Van Dongen, A. C. Voogd, I.S. Fentiman [et.all]. // Journal of the National Cancer Institute. – 2000. – Vol 92. – №14. – P. 1143–1150.

18. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer/ U. Veronesi, N. Cascinelli, L.

Mariani [et all.] // The New England journal of medicine. – 2002. – Vol. 347. – №16. – P. 1227–1232.

19. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial/ M.M. Poggi, D.N. Danforth, L.C. Sciuto [et.all.] // Cancer. – 2003. – Vol .98. – №4. – P. 697–702.

20. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group/ R. Arriagada, M.G. Le, F. Rochard [et.all.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 1996. – Vol.14. – №5. – P. 1558–1564.

21. Рак молочной железы. Деэскалация хирургического лечения первичной опухоли молочной железы/ В. Мортада, П.В. Криворотько, В.Ф. Семиглазов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. – Т.68. – №3. – С. 273–285.

22. Малыгин, С.Е. Практическая Онкология: Избранные Лекции/ Под редакцией С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. – Санкт-Петербург: Центр ТОММ. 2004. – 784.

23. 2023 ASPS Procedural Statistics Release. (2025). Plastic and reconstructive surgery, 153(1S), 1–24.

24. Breast reconstruction after mastectomy: A ten-year analysis of trends and immediate postoperative outcomes/ N. Ilonzo, A. Tsang, S. Tsantes [et.all.] // Breast (Edinburgh, Scotland). – 2017. – №32. – P. 7–12.

25. Trends in breast reconstruction practices in a specialized breast tertiary referral centre/ N. O’Halloran, A. Lowery, O. Kalinina [et.all.] // BJS open. – 2017. – Vol.1. – №5. – P. 148–157.

26. Хакимова, Ш.Г. Выбор метода реконструкции у больных раком молочной железы/ Ш.Г. Хакимова, А.Д. Зикирходжаев// Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – Т.10. –№4. – С. 53–58.

27. CDC definitions of nosocomial surgical site in-fectiоns, 1992: a modification of CDC definitions of sur-gical wound infections/ T.C. Horan, R.P. Gaynes, W.J.

Martone [et.all.] // American journal of infection control. – 1992. – Vol.13. – №10. – P. 606–608.

28. Patient Safety Component Manual 2021: U.S. National Healthcare Safety Network (NHSN). Centers for Disease Control and Prevention.

29. Давыдов, М.И. Инфекции в онкологии/ Под. ред. М.И. Давыдова, Н.В. Дмитриевой. – М.: Практическая медицина. – 2009. – 472с.

30. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999 // Infection Control and Hospital Epidemiology. – 1999. – Vol.20. – P.247–280.

31. Брусина, Е.Б. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики / Е.Б. Брусина, О.В. Ковалишена, А.М. Цигельник // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16 – № 4. – С. 73–80.

32. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infection in U.S. Hospitals/ S.S. Magill, E. O'Leary, S.J. Janelle [et.all.] // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379. – №18. – P. 1732–1744.

33. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update/ К.А. Ban, J.P. Minei, C. Laronga [et.all.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2017. – Vol. 379. – №1. – P. 59–74.

34. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2020. – 300 с.

35. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2017. – 220 с.

36. Perez, A. Reconstructive breast implant-related infections: Prevention, diagnosis, treatment, and pearls of wisdom/ A. Perez // The Journal of infection. – 2024. – Vol. 89. – №2. – P.106–197.

37. Cruse, P. J. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds/ P. J. Cruse, R. Foord // *The Surgical clinics of North America* – 1980. – Vol. 60. – №1. – P. 27–40.

38. Hospital-associated costs due to surgical site infection after breast surgery/ M.A. Olsen, S. Chu-Ongsakul, K.E. Brandt [et.all.] // *Archives of surgery*. – 1960. – Vol. 143. – №1. – P. 53–60.

39. O'Connor, R.Í. The relationship between post-surgery infection and breast cancer recurrence/ R.Í. O'Connor, P.A. Kiely, C.P. Dunne // *The Journal of hospital infection*. – 2020. – Vol. 106. – №3. – P. 522–535.

40. Watson, L. Indolent Rib Osteomyelitis Following Breast Implant Reconstruction: An Unusual Case and Review of the Literature/ L. Watson, D. Dunn, G. Fraser-Kirk // *Aesthetic plastic surgery*. – 2018. – Vol. 42. – №2. – P. 447–450.

41. Jakobsen, T.H. Bacterial biofilm control by perturbation of bacterial signaling processes/ T.H. Jakobsen, T. Tolker-Nielsen, M. Givskov // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Vol. 18. – №19.–P.1970.

42. Flemming, H.C. The EPS matrix: the «house of biofilm cells» / H.C. Flemming, T.R. Neu, D.J. Wozniak // *Journal of bacteriology*. – 2007. – Vol. 189. – №22. – P. 7945–7947.

43. Fischer, R.A. Persister bacterial infections and persister cells/ R.A. Fischer, B. Gollan, S.Helaine // *Nature reviews. Microbiology*. – 2017. – Vol. 15. – №8. – P. 453–464.

44. Defraigne, V. Fighting bacterial persistence: current and emerging anti-persister strategies and therapeutics/ V. Defraigne // *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*. – 2018. – №38. – P. 12–26.

45. Cohen, N.R. Microbial persistence and the road to drug resistance/ N.R. Cohen, M.A. Lobritz, J.J. Collins // *Cell host and microbe*. – 2013. – Vol. 13. – №6. – P. 632 – 642.

46. Stoodley, P. Characterization of a mixed MRSA/MRSE biofilm in an explanted total ankle arthroplasty / P. Stoodley, S.F. Conti, P.J. DeMeo // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. – 2011. – №62. – P.66 – 74.

47. Карапетян, Г.Э. Капсулярная Контрактура: причины, меры профилактики/ Г.Э. Карапетян и др. // *Хирургическая практика*. – 2017. – №2. – P. 42-46.

48. Карапетян, Г.Э. Капсулярная контрактура молочных желез. / Г.А. Карапетян и др. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №5. – С. 308.

49. Карапетян, Г.Э. Профилактика капсулярной контрактуры молочных желез/ Г.А. Карапетян и др. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – №1. – С. 7.

50. Tamboto, H. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following augmentation mammoplasty / H. Tamboto, K. Vickery, A.K. Deva // *Plastic and Reconstructive Surgery*. - 2010. – №126. – P. 835-842.

51. Subclinical Infection of the Silicone Breast Implant Surface as a Possible Cause of Capsular Contracture/ C.P. Virden, M. K. Dobke, Paul Stein [et.all.] // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2020. – № 44. – P. 1441–1447.

52. Bacterial Adhesion and Biofilm Formation on Textured Breast Implant Shell Materials/ G.A. James, L.Boegli, J. Hancock [et.all.] // *Aesthetic plastic surgery*. – 2019. – Vol. 43. – №2. – P. 490–497.

53. In Vitro and In Vivo Investigation of the Influence of Implant Surface on the Formation of Bacterial Biofilm in Mammary Implants/ A. Jacombs, S. Tahir, H. Hu Deva [et.all.]// *Plastic and reconstructive surgery*. – 2014 – Vol. 133. –№4. – P. 471–480.

54. The Role of Microorganisms in the Development of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma/ M. Alessandri-Bonetti, T. Jeong, L. Vaianti [et.all.] // *Pathogens*. – 2023. – Vol. 12. –№2. – P. 313.

55. Survival signals and targets for therapy in breast implant-associated ALK-anaplastic large cell lymphoma/ M.G. Lechner, C. Megiel, C.H. Church [et.all.] //

Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. – 2012. – №18. – P. 4549–4559.

56. Biomarkers Provide Clues to Early Events in the Pathogenesis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma/ M.E. Kadin, A. Deva, H. Xu [et.all.] // Aesthetic surgery journal. – 2016. – Vol. 6. – №7. – P. 773–781.

57. Deva, A. The Role of Bacterial Biofilms in Device-Associated Infection/ A. Deva, W. P. Adams, K. Vickery // Plastic and reconstructive surgery. – 2013. – Vol. 132. – №5. – P. 1319–1328.

58. Рябов, А.А. Антибактериальная терапия инфекций области хирургического вмешательства у больных сахарным диабетом/ А.А. Рябов, И.Н. Пасечник // Доктор.Ру. – 2016. – Т.129 – №12. – С. 129.

59. Microbiology of periprosthetic infections following implant-based breast reconstruction surgery: a multicentric retrospective study/ A.V.E. Lisa, F. Zeneli, M. Mazzucco [et.all.] // Frontiers in surgery. – 2024. – №14 – P.11.

60. Risk factors and risk scoring tool for infection during tissue expansion in tissue expander and implant breast reconstruction/ H. Kato, G. Nakagami, Y. Iwahira [et.all.] // The breast journal. – 2013. – Vol. 19. – №6. – P. 618–26.

61. Predictors of Complications after Breast Reconstruction Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis/ M.A. Mrad, A.A. Al Qurashi, Q.N.M. Shah Mardan [et.all.] // Plastic and reconstructive surgery. Global open. – 2022. – Vol. 10. – №12 – P. 4693.

62. ASPS clinical practice guideline summary on breast reconstruction with expanders and implants/ A. Alderman, K. Gutowski, A. Ahuja [et.all.] // Plastic and reconstructive surgery. – 2014. – №134 – P. 648 – 655.

63. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk/ C.M. McCarthy, B.J. Mehrara, E. Riedel [et.all.] // Plastic and reconstructive surgery. – 2008. – №121. – P. 1886– 1892.

64. Impact of chemotherapy on postoperative complications after mastectomy and immediate breast reconstruction/ A. Warren Peled, K. Itakura, R.D. Foster [et.all.] // Archives of surgery. – 2010. – №145. – P. 880– 885.

65. Collaborative Study Group of Scientific Research of The Japanese Breast Cancer Society. Impact of neoadjuvant chemotherapy on the safety and long-term outcomes of patients undergoing immediate breast reconstruction after mastectomy/ H. Nogi, A. Ogiya, M. Ishitobi [et.all.] // Breast Cancer. – 2024. – Vol. 31. – №3. – P. 507– 518.

66. Effects of Neoadjuvant Chemotherapy on Autologous and Implant-Based Breast Reconstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature/ S. Nag, L. Berlin, K. Hunter [et.all.] // Clinical breast cancer. – 2024. – Vol. 24 – №3. – P. 184– 190.

67. Одномоментная реконструкция молочной железы и послеоперационная лучевая терапия: развитие капсулярной контрактуры/ А.Д. Зикиряходжаев, И.М. Широких, Н.В. Аблицова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65. – № 3. – С. 374–385.

68. Altemeier, W. A. Surgical considerations of endogenous infections--sources, types, and methods of control/ W. A. Altemeier, W.R. Culbertson, R.P. Hummel // The Surgical clinics of North America. – 1968. – Vol. 48 –№ 1. – P. 227-240.

69. Truong, P. Optimizing locoregional control and survival for women with breast cancer: a review of current developments in postmastectomy radiation/ P. Truong, W.A. Woodward, T.A. Buchholz // Expert. Rev. Anticancer her. – 2006. – №6. – P. 205–216.

70. Barry, M. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis/ M. Barry, M.R. Kell// Breast Cancer Res reat. – 2011. – № 127. – P. 15–22.

71. Krizek, T.J. Evolution of quantitative bacteriology in wound management/ T.J. Krizek, M.C. Robson // The American Journal Surgery. – 1975. – №130. – P. 579– 584.

72. Elek, S.D. The virulence of Staphylococcus pyogenes for man: a study of problems with wound infection / S.D. Elek, P.E. Conen// British Journal of Experimental Pathology. – 1957. – №38. – P. 573–586.

73. Gfrerer, L. Assessment of Patient Factors, Surgeons, and Surgeon Teams in Immediate Implant-Based Breast Reconstruction Outcomes/ L. Gfrerer, D. Mattos, M. Mastroianni [et.all.] // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2015. – Vol. 135 –№2. – P. 245–252.

74. Kearney, A.M. Timing of radiation and outcomes in implant-based breast reconstruction/ A.M. Kearney, M.S. Brown, H.T. Soltanian // Journal of plastic, reconstructive and aesthetic surgery. – 2015. – Vol. 68 –№12. – P. 1719–1726.

75. Клинические рекомендации «Рак молочной железы». Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 20.12.2019г. №10/2-3-4), 2020:123.

76. Петровский, А.В. Качество жизни больных, страдающих раком молочной железы, после подмышечной лимфаденэктомии в сравнении с качеством жизни женщин после биопсии сторожевого лимфатического узла. Сравнительный анализ/ А.В. Петровский, К.В. Афанасьева, М.И., Нечушкин [и др.] // Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». – 2017. – Т.28. – №1. – С. 45–52.

77. Максимов, Д.А. Миопластика малой грудной мышцы как способ профилактики длительной лимфореи при выполнении радикальной мастэктомии и радикальной резекции/ Д.А. Максимов, А.В. Асеев О.Ю. Сурсимова // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2019. – №2. – С. 13-19.

78. Infectious complications following breast reconstruction with expanders and implants / M.Y. Nahabedian, T. Tsangaris, B. Momen // Plastic and reconstructive surgery. – 2003. – Vol. 112. – № 2. – P. 467– 476.

79. The Impact of Radiation Therapy, Lymph Node Dissection, and Hormonal Therapy on Outcomes of Tissue Expander-Implant Exchange in Prosthetic Breast

Reconstruction/ F. Wang, A.W. Peled, R. Chin [et.all.] // Plastic and reconstructive surgery. – 2016. – Vol. 137. – №1. – P. 1–9.

80. Complications in postmastectomy breast reconstruction: two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study/ A.K. Alderman, E.G. Wilkins, H.M. Kim, J.C. Lowery // Plastic and reconstructive surgery. – 2002. – Vol. 109. – №7. – P. 2265–2274.

81. Breast implant-associated infections: the role of the National Surgical Quality Improvement Program and the local microbiome/ J.B. Cohen, C. Carroll, M.M. Tenenbaum, T.M. Myckatyn // Plastic and reconstructive surgery. – 2015. – Vol. 136. – №5. – P. 921–929.

82. Colizza, S. Antibiotic Prophylaxis and Treatment os Surgical Abdominal Sepsis/ S. Colizza, S. Rossi // Journal of Chemotherapy. – 2001. – № 13. – P.193–201.

83. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (НП «НАСКИ»). Клинические рекомендации «Профилактика инфекций области хирургического вмешательства» – 2018. – 87 с.

84. Багирова, В. Л. Антимикробная терапия с позиций доказательной медицины/ В. Л. Багирова, А. Б. Белов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7. – № 1. – С. 4–18.

85. Авдеев, С. Н. Тяжелая внебольничная пневмония: современные подходы к диагностике и лечению / С. Н. Авдеев, А. И. Синопальников // Пульмонология. – 2009. – № 1. – С. 78–87.

86. Действующие вещества. Цефазолин // Регистр лекарственных средств России. – URL: <https://www.rlsnet.ru/mnn/cefazolin> (дата обращения: 15.11.2023)

87. Харкевич, Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 760 с.

88. Белькова, Ю. А. Современные подходы к антибактериальной терапии хирургических инфекций / Ю. А. Белькова, А. А. Кузнецов // Хирургия. – 2020. – № 5. – С. 54–60.

89. The timing of prophylactic administration of antibiotics and risk of surgical wound infection/ D.C. Classen, R.S. Evans, S.L. Pestotnik [et.all.] // The New England Journal and Medicine. – 1992. – №326. – P. 281–286.

90. Once is not enough: withholding postoperative prophylactic antibiotics in prosthetic breast reconstruction is associated with an increased risk of infection/ J.L. Clayton, A. Bazakas, C.N. Lee [et.all.] // Plastic and reconstructive surgery. – 2012. – Vol. 130. – №3. – P. 495–502.

91. Antibiotic prophylaxis in prosthesis-based mammoplasty: a systematic review/ N. Huang, M. Liu, P. Yu, J. Wu // International journal of surgery (London, England). – 2015. – №15. – P. 31–7.

92. Do Postoperative Prophylactic Antibiotics Reduce Highly Virulent Infections?: An Analysis of 660 Tissue Expander Breast Reconstructions/ K. Monroig, K. Ghosh, J.E. Marquez [et.all.] // Annals of plastic surgery. – 2020. – №85. – P. 50-53.

93. Are Prophylactic Postoperative Antibiotics Necessary for Immediate Breast Reconstruction? Results of a Prospective Randomized Clinical Trial/ B.T. Phillips, M.S. Fourman, M. Bishawi [et.all.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2016. – Vol. 222. – № 6. – P. 1116-1124.

94. Effectiveness of Single vs Multiple Doses of Prophylactic Intravenous Antibiotics in Implant-Based Breast Reconstruction: A Randomized Clinical Trial/ J. Gahm, A. Ljung Konstantinidou, J. Lagergren [et.all.] // JAMA network open. – 2022. – Vol. 5. – №9. – P. 111.

95. Antibiotic Prophylaxis and Resistance in Surgical Site Infection After Immediate Tissue Expander Reconstruction of the Breast/ M.C. McCullough, C.K. Chu, C.S. Duggal [et.all.] // Annals of plastic surgery. – 2016. – Vol. 77. – №5. – P. 501-505.

96. Prophylactic antibiotic use in acellular dermal matrix-assisted implant-based breast reconstruction/ F. Mazari, G.M. Wattoo, N.H. Kazzazi [et.all.] // Annals of plastic surgery. – 2021. – Vol. 103. – №3. – P. 186-190.

97. Даудова, А.Д. Антибиотикорезистентность. Вызов современности/ А.Д. Даудова и др. // Антибиотики и Химиотерапия. – 2023. – №68(3-4). – С. 66-75.

98. Широкова И. Антибиотикотерапия - взгляд специалистов/ И. Широкова и др. // Ремедиум. – 2015. – №5. – С. 13.

99. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022 ISBN 978-92-4-006270-2 (electronic version) ISBN 978-92-4-006271-9 © World Health Organization 2022

100. Barriere, S.L. Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance/ S.L. Barriere. // Expert Opin Pharmacother. – 2015. – Vol. 116. – № 2. – С. 151–153.

101. Watkins, R.R. Overview: global and local impact of antibiotic resistance/ R.R. Watkins, R.A. Bonomo // Infectious disease clinics of North America. – 2016. – Vol. 30. – №2. – P. 313–322.

102. Staphylococcus aureus pathogenesis in diverse host environments/ D. Balasubramanian, L. Harper, B. Shopsin, V.J.Torres // Pathogens and disease. – 2017. – Vol. 75. – № 1.

103. Попов, Д.А. Нерешенные вопросы антибиотикотерапии инфекций, вызванных золотистыми стафилококками. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия/ Д.А. Попов. – 2020. – Т.22. – №3. – С. 189–95.

104. Morata L., Alejo I., Fernandez I. et al. Predictors of persistent S. aureus bacteraemia and impact in related mortality. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2014.

105. Романов, А.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Staphylococcus aureus в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2013–2014 гг./ А.В. Романов, А.В. Дехнич, М.В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т.19. – №1. – С. 57–62.

106. Зырянов, С. К. Современные проблемы инфекций, вызванных MRSA и пути их решения/ С.К. Зырянов, И. Н. Сычев, Ю. Ш. Гущина // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – №7-8. – С. 69–79.

107. Майстренко, М. А. Анализ проблемы антибиотикорезистентности/ М.А. Майстренко Е. Н. Якушева, Д. С. Титов // Антибиотики и химиотерапия. – 2023. – Т. 68. – №5–6. – С. 39–48.
108. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. / Под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018.
109. Александров, А. А. Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / А. А. Александров, Б. Р. Гельфанд. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2018. – 256 с.
110. Яковлев С. В. Высокотехнологичная периоперационная иммунопрофилактика в контексте хирургической концепции Fast Track/ Яковлев С.В. // Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология. Мед. реабилитация. – 2016. – № 12.– С. 43–48.
111. Hagel, S. Perioperative Antibiotic Prophylaxis and Antimicrobial Therapy of Intra-Abdominal Infections/ S. Hagel, H. Scheuerlein // *Viszeralmedizin*. – 2014. – Vol. 30. – №5. – P. 310–316.
112. Bratzler, D. W. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project / D. W. Bratzler, P.M. Houck // *Clinical Infectious Diseases*. – 2004. – Vol. 38. – №12. – P. 1706–1715.
113. Дворецкий, Л. И. Антибиотикотерапия : практическое руководство / Л. И. Дворецкий, А. И. Яковлев. – Москва : Практическая медицина, 2006. – 208 с.
114. Anderson, D. J. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals / D. J. Anderson, K.S. Kaye, D. Classen [et all.] // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 2008. – Vol. 29. – №1. – P. 51–61.
115. Min, K. Seasonal and Temperature-associated Effect on Infection in Implant-based Breast Reconstruction / K. Min, S.S. Jeong, H.H. Han [et all.] // *Annals of Plastic Surgery*. – 2022. – Vol. 88. – №1. – P. 32–37.

116. Funakoshi, T. Infection risk in breast cancer patients treated with trastuzumab: a systematic review and meta-analysis / T. Funakoshi, M. Suzuki, H.B. Muss // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2015. – Vol. 149. – P. 321–330.

117. Морозов, А. М. Диагностика и профилактика инфекционных осложнений области хирургического вмешательства / А. М. Морозов и др. // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2021. – Т.26. – №1. – С. 54–58

118. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации. – Москва, 2014. – 42 с.

119. Иванов, П. А. Периоперационная антибиотикопрофилактика в плановой хирургии: современное состояние и перспективы / П. А. Иванов, А. А. Свистунов // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2021. – Т. 23 – № 2. – С. 132 –141.

120. Базлов С.Б. Периоперационная антибактериальная профилактика раневых осложнений в экстренной абдоминальной хирургии: учебно-методическое пособие для студентов IV курса медицинского вуза/ С.Б. Базлов и др. – Краснодар, 2012. – 24 с.