

**ГУЛЯЕВА АННА ЭДУАРДОВНА**

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
доцент, профессор РАН

**Петровский Александр Валерьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Бит-Сава Елена Михайловна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделением хирургического лечения опухолей молочной железы Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова.

**Зикирходжаев Азизжон Дилшодович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «14» мая 2026 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук

**Гордеев Сергей Сергеевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женского населения 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 (Каприн А.Д. и др., 2024).

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 лечения (Александрова Л.М. и др., 2018).

Хирургическое вмешательство на протяжении уже нескольких десятилетий считается основным методом лечения и обычно используется как часть комплексного подхода для излечения рака на ранних стадиях или продления жизни на поздних. Объем хирургического вмешательства варьирует от различных вариантов органосохраняющих операций до радикальной мастэктомии с/без реконструктивного компонента. 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. Именно поэтому реконструктивно-пластические операции после мастэктомии становятся все более востребованными и популярными как в мире, так и в России (Bailey C. et al., 2017).

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 (2023 American Society of Plastic Surgery Procedural Statistics Release). Такие операции являются менее продолжительными и травматичными, сопровождаются более коротким восстановительным периодом, не требуют применения микрохирургической техники и, в целом, имеют более предсказуемые результаты (Ponzo N. et al., 2017; O'Halloran N. et al., 2017). Однако, остается нерешенным вопрос различных осложнений, связанных с наличием инородного материала в ране, одним из которых является инфицирование ложа эндопротеза (Хакимова Ш.Г. и др., 2021).

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% (Liu E. et al., 2022; Long C. et al., 2017). Несмотря на проводимую консервативную, антибактериальную терапию около 60% больным требуется выполнение повторного оперативного вмешательства (Monroig K. et al., 2020). 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.

Ключевое значение в решении проблемы послеоперационных инфекционных осложнений имеет адекватное проведение периоперационной антибиотикопрофилактики, включающее соблюдение дозировки и длительности введения антибиотиков после операции (Белобородов В.Б. и др., 2017).

Использование антибиотикопрофилактики с целью уничтожения потенциальных патогенов снижает риск развития инфекционных осложнений при многих вариантах операций и ее ценность не вызывает сомнений, что отражено как в российских, так и в зарубежных рекомендациях. Однако, до настоящего времени в медицинском сообществе не сложилось единого мнения по поводу стратегии профилактического применения антибиотиков при реконструктивных операциях на молочной железе с использованием алломатериалов, что подчеркивает актуальность представленной диссертационной работы.

### **Цель исследования**

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.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа состоит из двух частей. Первая часть — проспективная, в ней сравнивается эффективность двух режимов антибиотикопрофилактики в зависимости от длительности применения в послеоперационном периоде. Проспективная часть работы включает в себя анализ данных 353 пациенток, которые были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1 — первая группа (168 больных) получала ампициллин/сульбактам 24 часа в послеоперационном периоде, вторая группа (185 больных) — 120 часов (5 суток).

Во второй части работы оценивалась эффективность двух различных антибиотиков — ампициллин/сульбактама и цефазолина путем сравнения результатов проспективного исследования с группой исторического контроля. Группа исторического контроля включает 421 пациентку, которым была выполнена реконструкция молочной железы с использованием алломатериалов. В качестве периоперационной антибиотикопрофилактики они получали цефазолин в течение 5 дней.

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

### **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, связанные 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.

### **Личный вклад**

Автор работал в рамках представленной темы с 2022 года. Автором обоснована актуальность проведения научно-исследовательской работы, проведен всесторонний анализ литературы, самостоятельно разработан дизайн и концепция исследования, поставлены задачи. Автор принимал участие в выполнении более 100 операций у исследуемой группы больных. Проведен сбор, систематизация и статистическая обработка полученных данных. Результаты исследования опубликованы в печатных работах, представлены на различных конференциях и конгрессах и оформлены в виде диссертации.

### **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».

### **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

### **Внедрение результатов исследования**

Разработанный в ходе исследования алгоритм антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений внедрен в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт о внедрении результатов от 25.04.2025г). Приказ №331/П, утвержденный 02.10.2024г. «О рациональном использовании антимикробных препаратов и организации микробиологического мониторинга в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России».

### **Апробация**

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, бактериологической лаборатории централизованного научно-клинического лабораторного отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 30 мая 2025 года, протокол № 191/25.

### **Публикации**

Гуляева А.Э. – автор 8 публикаций. По теме диссертации опубликовано 2 научные статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Объём и структура работы**

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

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

### Материалы и методы 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-лактамов 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.

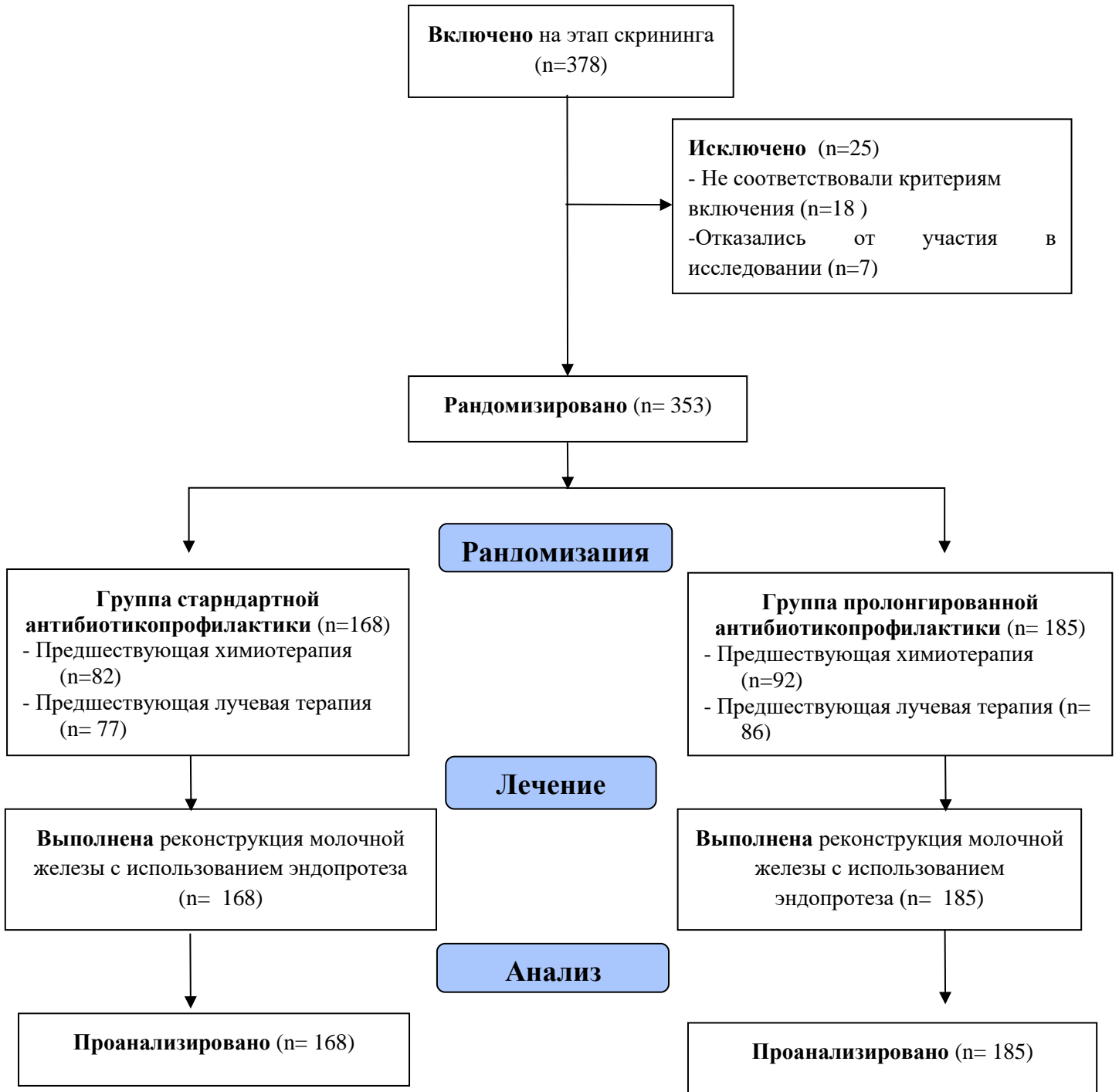
Послеоперационные осложнения оценивали по классификации хирургических осложнений Clavien–Dindo.

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.

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 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 2022г. по август 2023г. В качестве периоперационной антибиотикопрофилактики эти пациенты получали цефазолин в течение 5 дней.



**Рисунок 1 - Дизайн рандомизированного исследования (диаграмма CONSORT)**

### **Результаты проспективного рандомизированного исследования**

Всего в проспективную часть исследования включено 353 пациентки, в группу стандартной антибиотикопрофилактики (24 часа) – 168 человек, в группу пролонгированной антибиотикопрофилактики (5 суток) – 185 человек.

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

Кроме того, не оказалось достоверных различий между группами по стадии заболевания, фенотипу опухоли, наличию в анамнезе химиотерапии, таргетной и лучевой терапии.

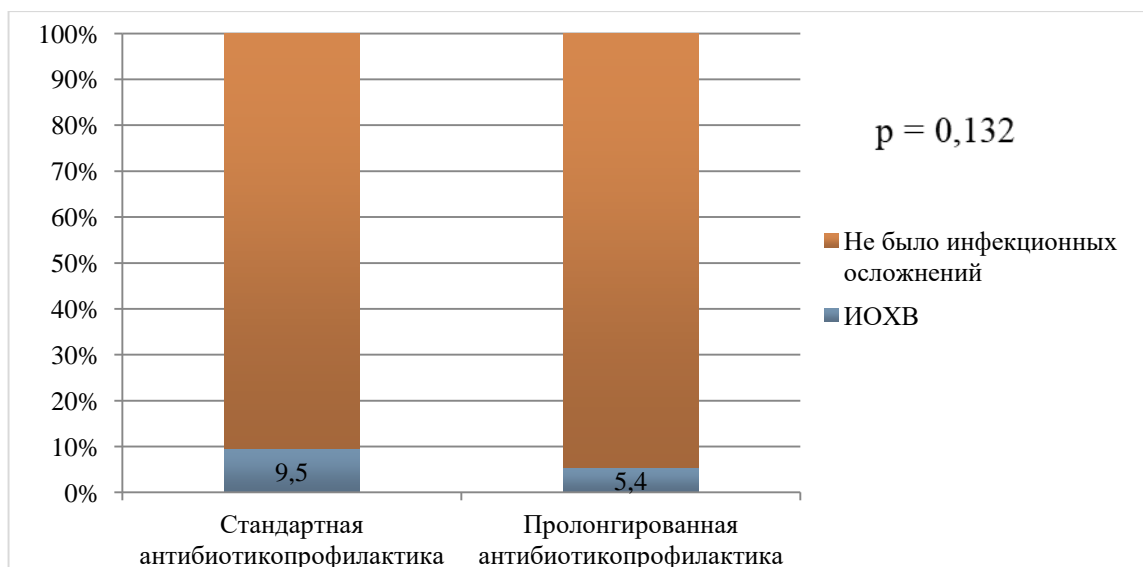
При сравнении основных параметров операции не было зафиксировано достоверных различий между исследуемыми группами по типу выполненной реконструкции (немедленная или отсроченная), типу эндопротеза (экспандер или имплантат), а также по объему вмешательства на регионарных лимфоузлах. Однако оказалось, что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

Средняя продолжительность операции в группе стандартной антибиотикопрофилактики составила 116 мин  $\pm$  35 мин, в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики – 127 мин  $\pm$  39 мин ( $p = 0,1$ ).

#### **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 отделении составила 7,4%, в группе стандартной антибиотикопрофилактики — 9,5% (16 случаев), в группе пролонгированной — 5,4% (10 случаев). Однако следует отметить, что данные различия статистически оказались незначимыми ( $p = 0,132$ ) (Рисунок 2).



**Рисунок 2** – Частота ИОХВ в исследуемых группах

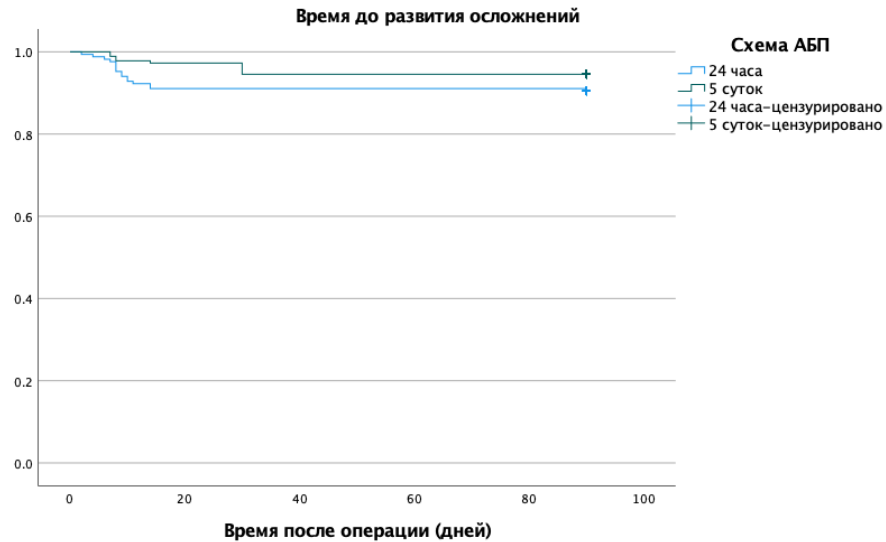
Важно отметить, что в группе стандартной антибиотикопрофилактики послеоперационные инфекционные осложнения достоверно чаще развивались в летнее время года (июнь-август) по сравнению остальными месяцами. В июне-августе зафиксировано 10 случаев ИОХВ (25,6%), в то время как в октябре-ноябре – 2 случая (5,1%),  $p=0,013$ ; 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%),  $p=0,401$  (Таблица 1).

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 1).

**Таблица 1** – 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%)	<b>0,019</b>

Кроме того, мы проанализировали время до развития инфекционных осложнений, данные представлены на рисунке 3.

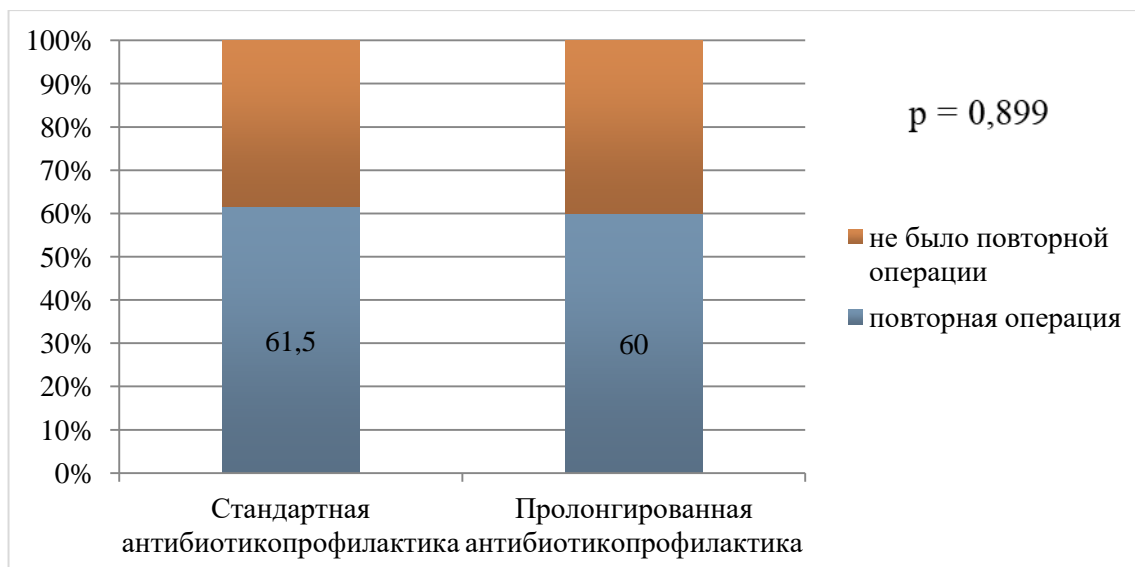


**Рисунок 3** - Время до развития ИОХВ в исследуемых группах

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 ( $p < 0,001$ ).

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 пролонгированной антибиотикопрофилактики частота удаления эндопротеза составила 60% (6 случаев). Разница между группами не значима ( $p = 0,899$ ) (Рисунок 4).

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.



**Рисунок 4** – Частота удаления эндопротеза в исследуемых группах

### 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 2.

**Таблица 2** - 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	<b>&lt;0,001</b>

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 адьювантную таргетную терапию трастузумабом, хотя статистической значимости достичь не удалось.

Данные однофакторного анализа в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики представлены в таблице 3.

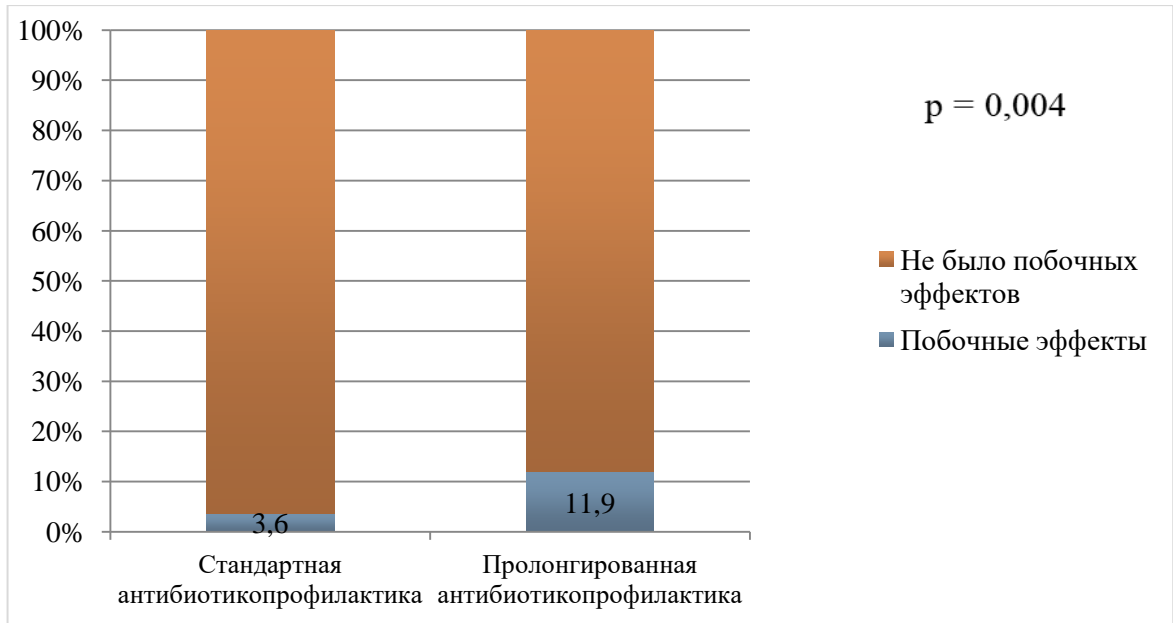
**Таблица 3** - Влияние факторов на частоту ИОХВ в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики – однофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

Фактор	ОР	95% ДИ	р
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.

#### **Сравнительный анализ частоты побочных эффектов в исследуемых группах**

Мы сравнили токсичность периоперационной антибиотикопрофилактики в зависимости от проводимого режима, результаты представлены на рисунке 5.



**Рисунок 5** – Сравнительный анализ токсичности антибиотикопрофилактики в исследуемых группах

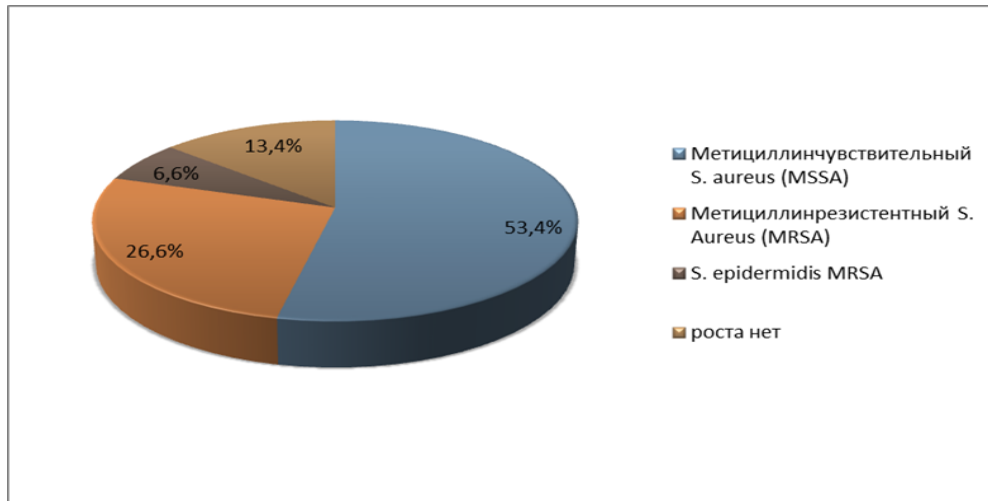
Частота побочных эффектов в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики оказалась достоверно выше и составила 11,9% против 3,6% в группе стандартной антибиотикопрофилактики ( $p=0,004$ ).

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.

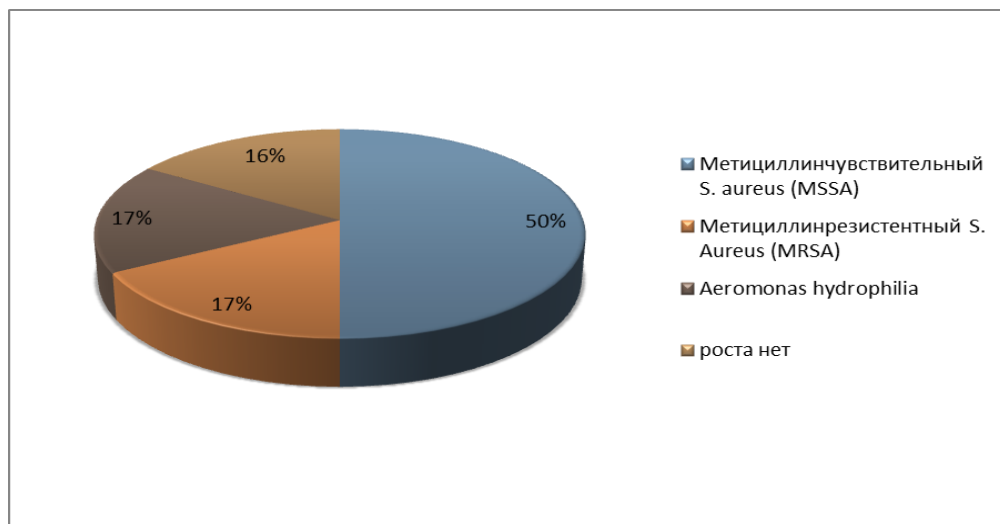
#### **Оценка результатов микробиологического исследования**

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%), причем в 5 из них (31,2%) он был метициллинрезистентным (MRSA). Структура основных возбудителей в исследуемых группах представлена на рисунках 6 и 7.



**Рисунок 6** – Таксономическая структура основных возбудителей ИОХВ в группе стандартной антибиотикопрофилактики



**Рисунок 7** - 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%.

Нами была оценена чувствительность выделенных возбудителей к основным классам антибактериальных препаратов. 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.

## **Сравнительный анализ эффективности антибиотиков пенициллинового ряда и цефалоспоринов**

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.

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

Кроме того, 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 ( $p < 0,001$ ).

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.

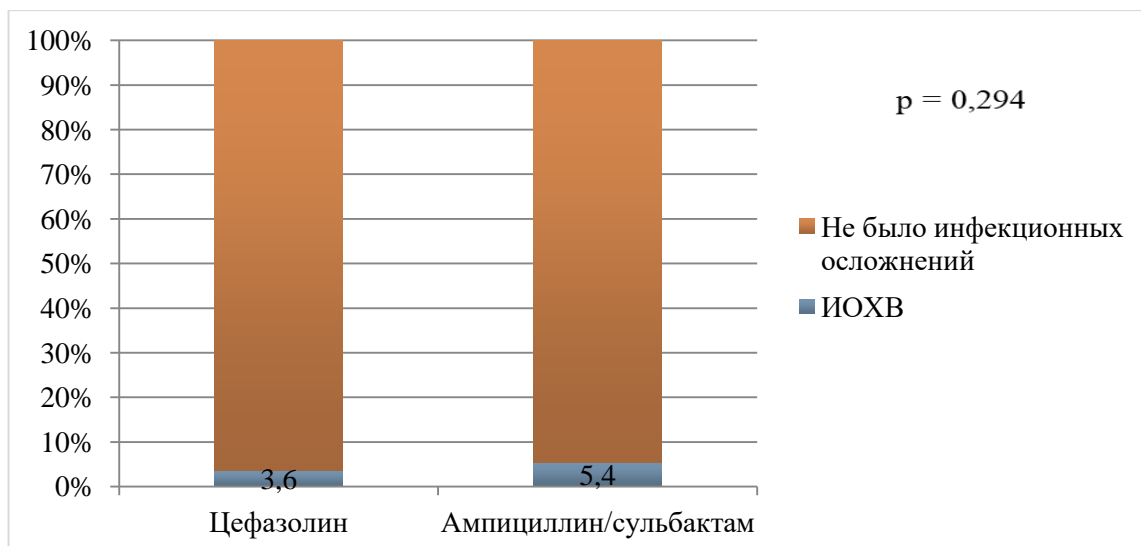
Однако оказалось, что в группе ампициллин/сульбактама достоверно чаще устанавливались имплантаты, чем экспандеры – 81,6% ( $n=151$ ) случаев против 54,6% ( $n=230$ ) случаев в группе цефазолина ( $p < 0,001$ ). В связи с чем, данный показатель не будет в дальнейшем учитываться при проведении однофакторного 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.

### **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 8).



**Рисунок 8** – 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 цефазолина при попарном сравнении также не было отмечено различий в частоте инфекционных осложнений в разные месяцы. В июне-августе зафиксировано 4 случаев 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%),  $p = 0,401$  (Таблица 4). При сравнении частоты ИОХВ между группами в разные месяцы, ни в один из периодов не было отмечено статистически значимых различий.

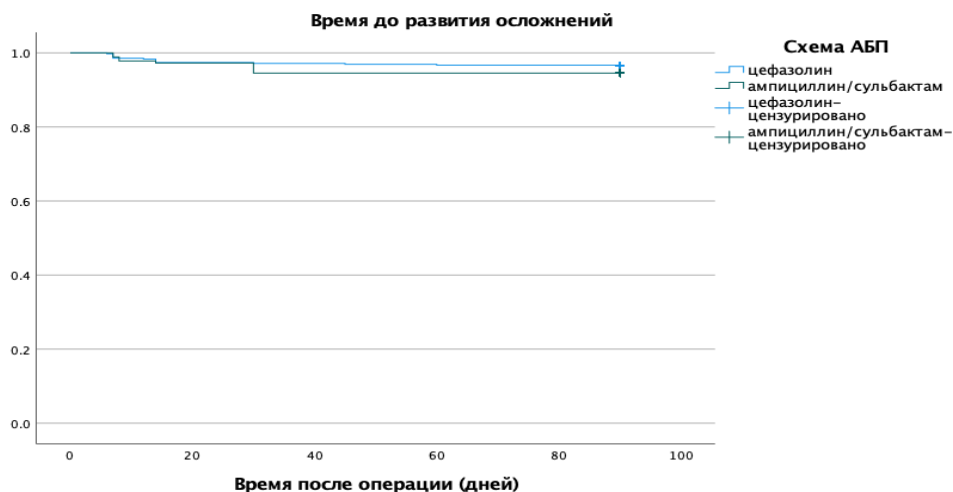
**Таблица 4** – Распределение инфекционных осложнений в зависимости от времени года

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 от операции до развития инфекционных осложнений. Данные представлены на рисунке 9. 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.

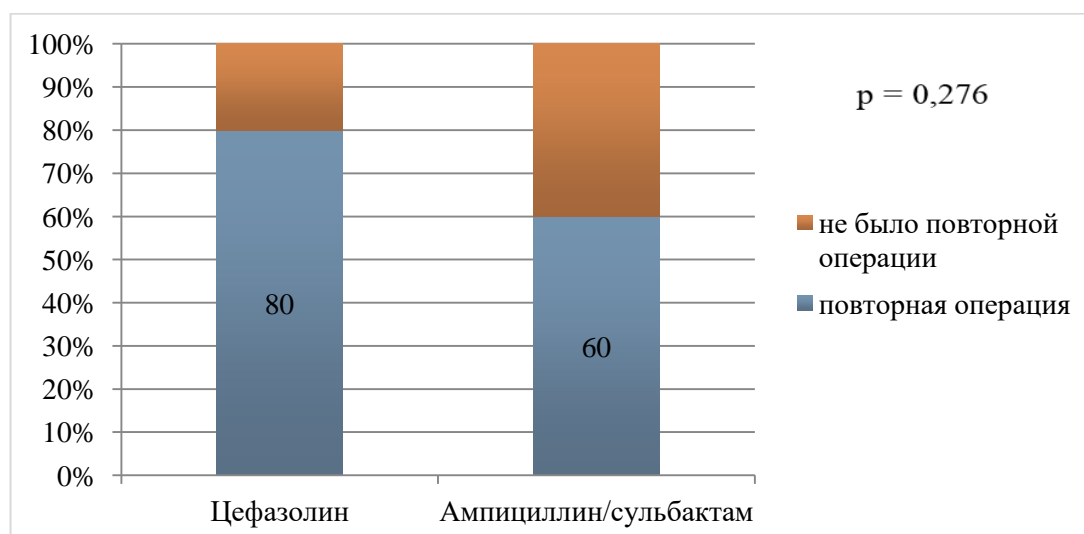
Медиана времени до развития ИОХВ в группе цефазолина составила 14 дней, в группе ампициллин/ сульбактама – 22 дня ( $p < 0,001$ ).



**Рисунок 9** - Время до развития ИОХВ в исследуемых группах

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 10.



**Рисунок 10** – Частота удаления эндопротеза в исследуемых группах

В качестве эмпирической антибактериальной терапии в группе пациенток, получавших 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.

### **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 5.

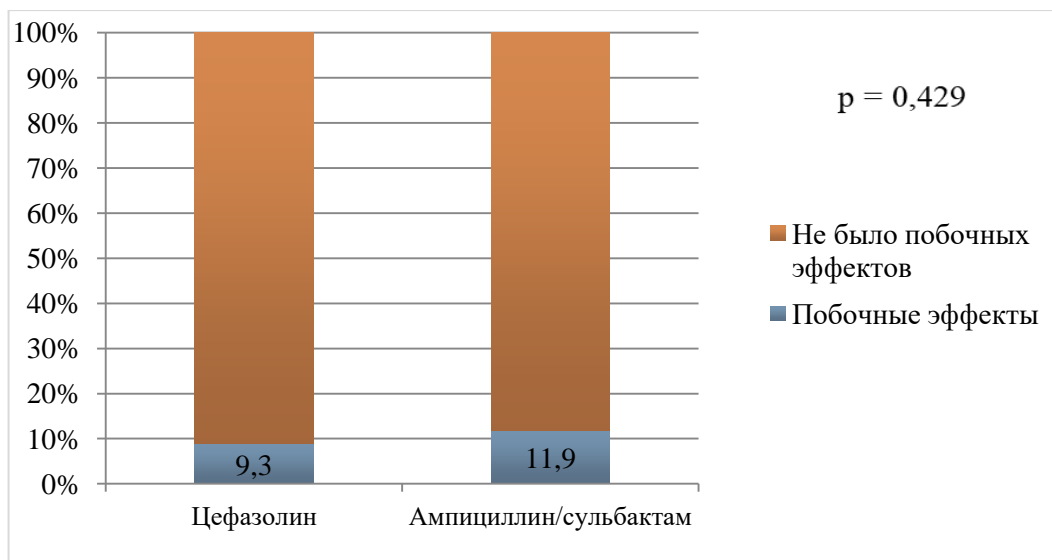
**Таблица 5** - Влияние факторов на частоту ИОХВ в группе пациентов, получавших цефазолин – однофакторный регрессионный анализ (Сох-регрессия)

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.

### **Сравнительный анализ частоты побочных эффектов в исследуемых группах**

Нами проведено сравнение токсичности периоперационной антибиотикопрофилактики в зависимости от применяемого препарата, результаты представлены на рисунке 11.

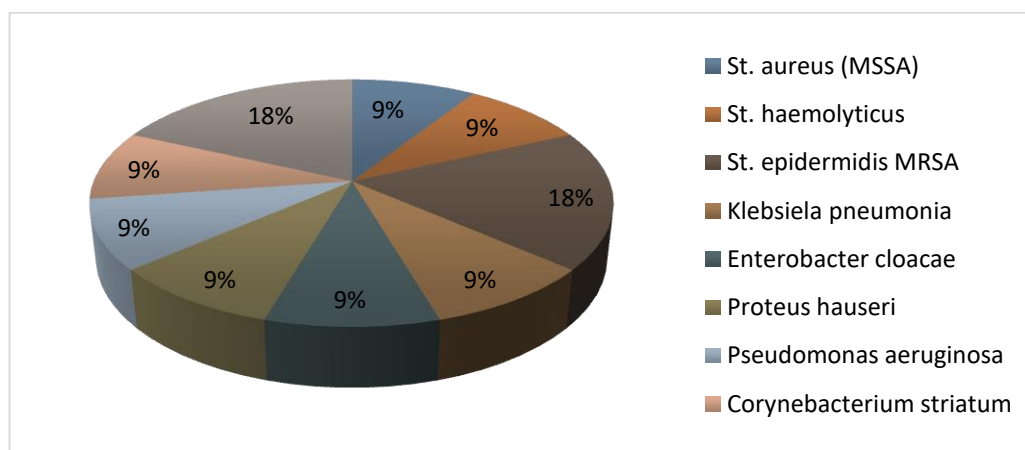


**Рисунок 11** – Сравнительный анализ токсичности антибиотикопрофилактики в исследуемых группах

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

#### Оценка результатов микробиологического исследования

При анализе микробиологической структуры основных возбудителей ИОХВ в группе пациентов, получавших 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 12.



**Рисунок 12** – Таксономическая структура основных возбудителей ИОХВ в группе цефазолина

## 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 статистически 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 послеоперационном 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.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

На сегодняшний день поиск эффективных мер профилактики ИОХВ представляет собой перспективное направление реконструктивной хирургии у больных раком молочной железы. Полученные результаты исследования определяют следующие приоритетные направления научного поиска:

- Разработка оптимального алгоритма периоперационной антибиотикопрофилактики после реконструктивных операций в летнее время года (сравнение эффективности антибиотикопрофилактики в течение 3 и 5 суток).
- Оценка влияния деколонизации золотистого стафилококка у носителей (пациентов и медицинского персонала) на частоту развития ИОХВ.
- Выбор оптимальной схемы эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с развившейся ИОХВ.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Гуляева, А.Э.** Основные возбудители инфекционных осложнений при реконструктивных операциях с использованием алломатериалов у больных раком молочной железы / А.Э. Гуляева, Е.А. Ким, З.В. Григорьевская, Д.А. Денчик, К.В. Гагулаева, Д.В. Хайленко, А.А. Румянцев, А.В. Петровский// Газовая хирургия и онкология. — 2023. — Т.13. — №2. — С. 38-45.
2. **Гуляева, А.Э.** Сравнение эффективности длительного и короткого курса антибиотикопрофилактики при реконструктивных операциях с использованием эндопротезов у больных раком молочной железы / А.Э. Гуляева, Е.А. Ким, Д.А. Денчик, Д.В. Хайленко, З.В. Григорьевская, Н.Ю. Епифанова, И.Г. Комаров, К.И. Кирсанов, К.В. Гагулаева, С.А. Малютина, Е.А. Головина, А.В. Петровский// Онкогинекология. — 2023. — Т.48. — №4. — С. 4-11.