

## Практические рекомендации по применению антибиотиков при хирургии молочной железы: антибиотикопрофилактика и лечение инфекций области хирургического вмешательства и имплант-ассоциированных инфекций

Козлов Р.С.<sup>1</sup>, Каприн А.Д.<sup>2</sup>, Андреева И.В.<sup>1</sup>, Зикиряходжаев А.Д.<sup>2</sup>, Власова М.Ю.<sup>2</sup>, Дехнич А.В.<sup>1</sup>, Довгань Е.В.<sup>3</sup>, Коваленко Т.Н.<sup>4</sup>, Михайлов С.И.<sup>2</sup>, Стецюк О.У.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал «ФГБУ НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup> ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», г. Смоленск

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева

Эл. почта: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Ключевые слова: хирургия молочной железы, рак молочной железы, хирургическое лечение, одномоментная реконструкция молочной железы, реконструктивно-пластические хирургические вмешательства, антибиотикопрофилактика, антибактериальная терапия, антимикробные препараты, инфекции области хирургического вмешательства, инфекционное осложнение, имплант-ассоциированные инфекции.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Хирургические вмешательства на молочной железе – широкое направление, включающее как оперативное лечение заболеваний молочной железы, так и различные варианты реконструктивных и пластических операций по коррекции молочной железы. Несмотря на то, что по общепринятой классификации вмешательства на молочной железе считаются «чистыми», частота инфекционных осложнений при хирургическом лечении рака молочной железы выше, чем при обычных «чистых» хирургических вмешательствах, и данный показатель значительно повышается при проведении одномоментной реконструкции молочной железы с использованием экспандеров или имплантатов. В данных практических рекомендациях впервые в России представлен детальный анализ имеющихся актуальных публикаций по антибиотикопрофилактике и лечению инфекционных осложнений (инфекций области хирургического вмешательства и имплант-ассоциированных инфекций) и предложены конкретные схемы применения антибиотиков при хирургических вмешательствах на молочной железе как при раке молочной железы, так и при выполнении реконструктивно-пластических операций.

Review

## Practical guidelines for antibiotic prescribing in breast surgery: antibiotic prophylaxis and treatment of surgical site infections and implant-associated infections

Kozlov R.S.<sup>1</sup>, Kaprin A.D.<sup>2</sup>, Andreeva I.V.<sup>1</sup>, Zikiryakhodzhaev A.D.<sup>2</sup>, Vlasova M.Y.<sup>2</sup>, Dekhnich A.V.<sup>1</sup>, Dovgan E.V.<sup>3</sup>, Kovalenko T.N.<sup>4</sup>, Mikhaylov S.I.<sup>2</sup>, Stetsiouk O.U.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia

<sup>4</sup> Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Irina V. Andreeva

E-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Key words: breast surgery, breast cancer, surgical treatment, one-stage breast reconstruction reconstructive and plastic surgery, antibiotic prophylaxis, antibacterial therapy, antimicrobials, surgical site infections, infectious complication, implant-associated infections.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Breast surgery is a broad field that includes both surgical treatment of breast diseases and various variants of reconstructive and plastic surgeries for breast correction. Despite the fact that according to the accepted classification breast interventions are considered to be «clean», the incidence of infectious complications in surgical treatment of breast cancer is higher than in conventional «clean» surgical interventions, and the rate increases significantly in case of one-stage breast reconstruction with expanders or implants. In these practical guidelines for the first time in Russia a detailed analysis of the available current publications on antibiotic prophylaxis and treatment of infectious complications (surgical site infections and implant-associated infections) is presented and specific schemes of antibiotic use in breast surgery for both breast cancer and reconstructive-plastic surgeries are proposed.

Козлов Р.С. и соавт.

## Введение

Хирургия молочной железы – это достаточно широкое направление, включающее в себя оперативное лечение заболеваний молочной железы (МЖ), а также различные варианты реконструктивных и пластических операций по коррекции МЖ.

Согласно Единой базе статистики рака GLOBOCAN 2022, созданной и распространенной Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC), рак молочной железы (PMЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у женщин в 157 из 185 стран мира: в 2022 г. диагноз PMЖ был установлен у 2,3 миллиона женщин [1]. В РФ в 2022 г. было диагностировано более 76 000 новых случаев заболевания PMЖ, что составляет ~22% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. Подавляющее большинство случаев PMЖ выявляется на ранних стадиях [2]. Хирургическое вмешательство на протяжении уже нескольких десятилетий считается основным методом лечения и обычно используется как часть комплексного подхода с целью излечения пациентки от рака на ранних стадиях или продления жизни на поздних [1, 3]. Объем хирургического вмешательства варьирует от различных вариантов органосохраняющих операций до радикальной мастэктомии с наличием или без выполнения реконструктивного компонента (Таблица 1) [4].

Операции по изменению размера и формы МЖ уже не одно десятилетие являются одними из самых востребованных и популярных реконструктивно-пластических операций как в мире, так и в России, и включают в себя различные варианты вмешательств с использованием эндопротезов и собственных тканей (Таблица 1). Согласно отчету Международного общества эстетической пластической хирургии (International Society of Aesthetic Plastic Surgery – ISAPS) самой популярной операцией в мире в 2022 г. стала аугментационная маммопластика (выполнена у 2,2 млн. пациенток), а всего было проведено 4,4 млн. различных вмешательств по коррекции формы МЖ [5]. В РФ это одна из самых популярных пластических операций, однако, официальной

статистики по количеству такого рода реконструктивно-пластических вмешательств нет. По неофициальным данным в 2019 г. в России аугментационная маммопластика была выполнена у не менее 70 тыс. женщин, а в 2023 г. – у более 190 тыс. (для сравнения – в США аугментация МЖ входит в топ-5 наиболее популярных пластических операций: в 2020 г. она была выполнена у 193 073 пациенток, в 2019 – у 287 085 женщин) [6].

Важно подчеркнуть, что любое хирургическое вмешательство сопряжено с потенциальным риском развития инфекционных осложнений в независимости от того, выполняется ли оно по медицинским показаниям или с эстетической целью. Установлено, что использование антибиотикопрофилактики (АБП), т.е. назначение антимикробных препаратов (АМП) до, во время и после хирургического вмешательства с целью уничтожения потенциальных патогенов снижает риск развития инфекционных осложнений при многих вариантах операций, что отражено и в зарубежных, и в российских рекомендациях [7–17]. Однако, до настоящего времени в медицинском сообществе не сложилось единого мнения по стратегии профилактического использования антибиотиков при хирургических вмешательствах на молочной железе (в первую очередь, при реконструктивно-пластических операциях), и только в последние два десятилетия стали появляться статьи (рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), мета-анализы, обзоры, практические рекомендации), актуализирующие данную проблему [18–24].

Сотрудниками НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, членами Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и сотрудниками Отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России) проведен детальный анализ имею-

**Таблица 1.** Основные виды хирургических вмешательств на молочной железе [4, 5]

Косметологические	Хирургические методы лечения PMЖ
Операции по увеличению объема МЖ <ul style="list-style-type: none"> <li>Эндопротезирование (аугментационная маммопластика)</li> <li>Липофилинг</li> </ul>	Органосохраняющие операции (лампэктомия) Резекция молочной железы* (простая либо онкопластическая резекция)
Подтяжка груди <ul style="list-style-type: none"> <li>Мастопексия</li> </ul>	Радикальные операции <ul style="list-style-type: none"> <li>простая мастэктомия без реконструкции*</li> </ul>
Операции по уменьшению объема МЖ (редукционная маммопластика)	Мастэктомия с одномоментной реконструкцией имплантатами/экспандерами либо собственными тканями
Коррекция сосково-ареолярного комплекса	Отсроченная реконструкция экспандер/имплантат, либо с использованием собственных тканей
Удаление избытка тканей молочной железы	

\* с подмышечной лимфодиссекцией, либо с определением сторожевого лимфатического узла.

щихся публикаций и разработаны практические рекомендации по применению антибиотиков при различных хирургических вмешательствах на молочной железе, в частности, по антибиотикопрофилактике и лечению инфекционных осложнений.

### **Инфекция области хирургического вмешательства и имплант-ассоциированные инфекции: определение, эпидемиология, факторы риска и классификация**

Инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ) – инфекция хирургического разреза, органа или полости, возникающая в течение первых 30 дней послеоперационного периода (при наличии имплантата – до 90 дней\*) [15, 17]. ИОХВ относятся к категории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП, или *healthcare-associated infection* – HAI) [25, 26]. ИСМП – любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое возникает у пациента в результате его поступления в медицинскую организацию или обращения в нее за медицинской помощью, либо у работника медицинской организации вследствие его работы в такой организации вне зависимости от времени появления симптомов заболевания [25, 26].

Согласно данным Референс-центра по лабораторной диагностике и мониторингу за возбудителями инфекционных и паразитарных болезней Роспотребнадзора, в структуре заболеваемости ИСМП инфекции области хирургического вмешательства занимают 2 место (после инфекций нижних дыхательных путей) с частотой 20–25%, а среди пациентов хирургического профиля ИОХВ являются ведущей нозологической формой ИСМП [27–29].

Частота инфекционных осложнений при хирургическом лечении РМЖ составляет от 3% до 15%, что выше, чем, в среднем, при обычных «чистых» хирургических вмешательствах (как правило, этот показатель не превышает 2%). Теоретически обычные вмешательства на молочной железе считаются «чистыми» (т.е. операции, в ходе которых иссекаются неинфицированные ткани, не вскрываются полые органы и не обнаруживаются признаки воспаления или инфекции; имеют низкий риск бактериального заражения во время вмешательства; к ним относятся операции, не затрагивающие ротоглотку, дыхательные пути, ЖКТ, мочеполовую систему) [30–33]. При проведении одномоментной реконструкции молочной железы с использованием экспандеров или имплантатов частота ИОХВ значи-

тельно повышается и варьирует от 5–7% до 35%, а по данным некоторых авторов превышает 50% [32–56]. Использование периареолярного и трансареолярного доступов приводило к более высокой частоте развития инфекционных осложнений, что, вероятно, связано с контаминацией имплантата эндогенными микроорганизмами. Кроме того, большая продолжительность операции, особенно при мастэктомии с одномоментной реконструкцией, характеризуется более высоким риском развития ИОХВ по сравнению с простой мастэктомией и отсроченной установкой эндопротеза [50, 52, 53]. Риск ИОХВ после пластических операций по увеличению груди значительно ниже и, по данным большинства исследований, частота инфекционных осложнений не превышает 2–3% [52, 53, 56].

Столь высокую частоту инфекционных осложнений при операциях на молочной железе можно объяснить следующим образом. Молочная железа не стерильна, и, более того, кожная эндогенная микрофлора, колонизирующая сосок, распространяется на более глубокие ткани железы через молочные протоки или во время хирургических вмешательств, что может привести к инфекции [57, 58]. Следует подчеркнуть, что в тканях молочной железы обитает значимо большее количество микроорганизмов, чем обычно на коже, и концентрация бактерий наиболее высока в периареолярной области (области с наибольшим количеством протоковой ткани) [58]. Кроме того, хирургическая травма сама по себе нарушает естественный барьер кожи, создавая потенциальные ворота для патогенных микроорганизмов, а обширное иссечение тканей и удаление лимфатических узлов, которые нередко выполняются при радикальной мастэктомии, создают благоприятную среду для роста и колонизации бактерий. Ситуация осложняется иммунным статусом пациентки, который может быть ослаблен самим онкологическим процессом или предшествующей химиотерапией [61]. Видимо, перечисленные выше факторы и объясняют значимо более высокую частоту ИОХВ при операциях на молочной железе, чем при обычных «чистых» операциях, в связи с чем некоторые авторы предлагают пересмотреть классификацию вмешательств на молочной железе и отнести их к «условно-чистым»\*\* (или «чисто-контаминированным») [58–60].

Инфекции области хирургического вмешательства включают инфекции хирургической раны и инфекции органа (полости) [15, 17] (Таблица 2). Инфекции хирургической раны делят на поверхностные (вовлекается только кожа и подкожная клетчатка) и глубокие (вовлекаются мышцы и фасции) [15, 17] (Таблица 2).

\* Согласно санитарному законодательству РФ ИОХВ имеют максимальный инкубационный период 30 дней после оперативного вмешательства, а при наличии имплантата в месте операции – 1 год и более (СанПиН 3.3686-21 Раздел XXXII Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи).

\*\* По классификации хирургических ран по степени контаминации: послеоперационная рана, затрагивающая дыхательный, пищеварительный, половой или мочевыводящий тракты в контролируемых условиях и без необычной контаминации (например, холецистэктомия или аппендэктомия при отсутствии острого воспаления, гистерэктомия, простатэктомия, ринопластика, оральная хирургия, кесарево сечение и др.).

Период выявления ИОХВ составляет 30 дней, при наличии импланта – 90 дней [15]. В хирургии молочной железы в качестве примера ИОХВ можно привести возникновение инфицирования после резекции или мастэктомии. Частным случаем ИОХВ (и, следовательно, ИСАМП) является имплант-ассоциированная инфекция (ИАИ), однако в российском руководстве по ИОХВ под термином имплант-ассоциированная инфекция (или имплантат-ассоциированная инфекция) подразумеваются исключительно перипротезная инфекция (ИОХВ, развившаяся после эндопротезирования сустава) и перелом-ассоциированная инфекция [17]. Частота развития ИОХВ после эндопротезирования суставов несоразмерно меньше (0,7% при эндопротезировании коленного сустава и 1% – тазобедренного сустава) по сравнению с реконструктивными операциями на молочной железе с использованием импланта или экспандера, однако проблема ИАИ в хирургии молочной железы незаслуженно обделена вниманием [51]. Так, в российских руководствах, посвященных ИОХВ, нет разделов, акцентирующих внимание хирургов-онкологов на АБП при мастэктомии с одномоментной реконструкцией, а также посвященных тактике ведения пациентов с ИОХВ и ИАИ, возникающих после оперативных вмешательств на молочной железе с использованием имплантов или экспандеров.

В подавляющем большинстве случаев ИОХВ после операций на молочной железе диагностируются в первые 2 недели после хирургического вмешательства (10–14 день в > 90% случаев), < 10% – на 4–6 неделе после операции [44, 62]. Поздние инфекции (от 6 недель до нескольких месяцев после операции) обычно являются следствием вторичной bacteriemi или какой-либо инвазивной процедуры вне молочной железы (например, возникают после осложненной экстракции зуба) [44, 63].

Риски развития ИОХВ достаточно разнообразны и включают факторы со стороны пациента (сопутствующие заболевания и состояния), медицинский анамнез и особенности оперативного вмешательства и послеоперационной тактики ведения (Таблица 3). Следует подчеркнуть, что в разных исследованиях и когортах изучались различные факторы риска, и не всегда их результаты согласуются между собой [50]. Так, в одном исследовании было установлено 5-кратное повышение риска развития инфекции при длительном использовании дренажа, но данный факт не был подтвержден в других исследованиях [52, 63].

Интересно следующее наблюдение: по данным 5-летнего ретроспективного когортного исследования, в ходе которого были проанализированы данные о более 9,5 тыс. женщин после аугментационной маммопластики, было установлено, что у пациенток одного хирурга частота развития инфекционных осложнений составила 37,8% (при средней частоте в данном исследовании < 1%) [51]. Этот хирург оказался бессимптомным носителем *S. aureus*, и ему потребовалась санация очага бессимптомной колонизации.

Нельзя не упомянуть о последствиях ИОХВ, ИКМТ и ИАИ, которые, без сомнения, наносят большой вред пациентке. Увеличивается время госпитализации и, как следствие, задержка восстановления, в случае операции по поводу РМЖ – отсрочка проведения адъювантной химиотерапии, необходимость в других ревизионных операциях и назначении АБТ, развитие некроза покровных тканей, протрузии эндопротеза, и, возможно, неудовлетворительный эстетический результат или даже необходимость удаления эндопротеза [65, 66].

### Этиология и патогенез ИОХВ и имплант-ассоциированной инфекции после операций на молочной железе

Структура возбудителей ИОХВ и имплант-ассоциированных инфекций после операций на молочной железе, в целом, не отличается от таковой после других оперативных вмешательств. Чаще всего (> 80% случаев по данным большинства публикаций) ИОХВ и ИАИ вызывают эндогенные грамположительные патогены, прежде всего, *S. aureus* и коагулазонегативные виды *Staphylococcus* spp. (как правило, *S. epidermidis*) [17, 43, 74–77]. Коагулазонегативные стафилококки (КНС) обладают тропностью к полимерным материалам, в связи с чем преобладают в структуре возбудителей имплант-ассоциированных инфекций [17]. Основными звеньями патогенеза ИАИ являются образование различными микроорганизмами биопленок, нарушение микроциркуляции в зоне импланта, нарушение функции нейтрофилов, что еще больше повышает восприимчивость к инфекции [50]. Бактерии, обитающие в биопленках, несмотря на чувствительность *in vitro*, часто устойчивы к антимикробным препаратам из-за специфических вариантов резистентности, возникающих в биопленках, что нередко приводит к необходимости удаления инородного тела (импланта) для эрадикации возбудителя [50, 78]. Кроме того, следует отметить, что за последние годы при ИОХВ и ИАИ чаще выделяются метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* и *S. epidermidis* (Methicillin-resistant *S. aureus* – MRSA и Methicillin-resistant *S. epidermidis* – MRSE), а ИАИ, вызванные данными патогенами, протекают тяжелее, сложнее поддаются терапии и во многих случаях являются причиной потери импланта [43, 79, 81].

Из других патогенов следует отметить β-гемолитического стрептококка группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*), *Cutibacterium* spp. (бывшие *Propionibacterium* spp.), *Enterococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. [57, 74]. В новом тысячелетии появляются сообщения об увеличении частоты выделения грамотрицательных микроорганизмов порядка *Enterobacterales* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) и, реже, анаэробов при ИОХВ и ИАИ после такого рода операций [83, 75]. При вмешательствах в подмышечной области (аксиллярная лимфодиссекция) у пациенток с ожирением, склонных к мацерации, при ИОХВ и ИАИ могут быть

Таблица 2. Классификация ИОХВ [15, 17]

	Тип ИОХВ		
	Инфекции хирургической раны*		Инфекции органа (полости)
	Поверхностная ИОХВ	Глубокая ИОХВ	
Критерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>имеет связь с хирургическим вмешательством;</li> <li>не является закономерным развитием основного заболевания;</li> <li>включает только кожу и подкожную клетчатку;</li> <li>срок развития инфекции не превышает 30 дней после любого оперативного вмешательства (первым днем считается день вмешательства).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>срок развития инфекции не превышает 30 дней после любого оперативного вмешательства (первым днем считается день хирургического вмешательства), а при наличии импланта – 90 дней.</li> <li>вовлекает в гнойный процесс глубокие мягкие ткани (фасциальный и мышечный слои).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>вовлекает в гнойный процесс органы (полости), которые были открыты или затронуты во время операции, исключая кожу, подкожную клетчатку и глубокие мягкие ткани (фасциальный и мышечный слои).</li> </ul>
Наличие, по меньшей мере, одного из следующих признаков	<ul style="list-style-type: none"> <li>гнойное отделяемое из раны;</li> <li>выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной асептически из поверхностного разреза или подкожной клетчатки культуральным или другим методом;</li> <li>хирург намеренно открывает рану, при этом микробиологическое исследование не проведено.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>гнойное отделяемое из глубины разреза, но не из органа (полости) в месте данного хирургического вмешательства;</li> <li>спонтанное расхождение краев раны или намеренное ее открытие хирургом, когда у пациента имеются признаки инфекции и любым методом выделен микроорганизм.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>гнойное отделяемое из дренажа, установленного в органе (полости);</li> <li> свищевой ход, связанный с имплантом;</li> <li>гнойное отделяемое в области установки импланта;</li> <li>выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной асептически из органа (полости) любым методом.</li> </ul> <p><b>ИЛИ</b> При непосредственном осмотре, во время повторной операции, при гистопатологическом или лучевом методе исследования обнаружение абсцесса или иных признаков инфекции, вовлекающей орган или полость.</p>
+ Наличие у пациента одного из следующих признаков	<ul style="list-style-type: none"> <li>локальное воспаление (боль, гиперемия, отек) с гипертермией за исключением тех случаев, когда посев отделяемого раны дает отрицательный результат;</li> <li>установлен диагноз ИОХВ.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>лихорадка (&gt; 38°C), локализованная боль, за исключением тех случаев, когда посев из раны дает отрицательные результаты;</li> <li>при непосредственном осмотре, во время повторной операции, при гистопатологическом или лучевом методе исследования обнаружен абсцесс или иные признаки ИОХВ.</li> </ul>	

\* Инфекция, вовлекающая как поверхностные, так и глубокие слои, относится к глубокой ИОХВ.

выделены *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* [74, 84, 85].

Важно подчеркнуть, что нередко пациентки поступают на хирургический этап лечения РМЖ после неoadъювантной химиотерапии, которую они получали в специализированных стационарах. Соответственно, пребывание в медицинских учреждениях, с одной стороны, и влияние химиотерапии на эволюцию кишечной микробиоты и появление резистентных мутантов микроорганизмов-комменсалов с другой, может приводить к тому, что ИОХВ и ИАИ у такого рода пациенток вызывают либо ожидаемые патогены (золотистый или эпидермальный стафилококк), но с измененными профилями чувствительности, либо необычные возбудители (например, энтерококки, грамотрицательные микроорганизмы *Enterobacteriales* spp., *P. aeruginosa*, *S. marcescens*)

[86–88]. Несомненно, данный факт значительно осложняет эмпирический выбор адекватной антибактериальной терапии и снижает вероятность успеха лечения. В связи с этим при возникновении инфекционных осложнений после операции на молочной железе целесообразно во всех случаях проводить бактериологическое исследование с определением чувствительности выделенного патогена (или патогенов) к АМП и у всех пациентов стремиться к назначению этиотропной антибактериальной терапии (т.е. с учетом выделенного патогена и его чувствительности к антибиотикам).

Также появляются сообщения о возникновении инфекций имплантов, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМ) [89–94]. Данные инфекции называются микобактериозы и относятся к ИАИ (но не к ИОХВ). Связано это с тем, что клинически микобактериозы

**Таблица 3.** Основные факторы риска развития ИОХВ при оперативных вмешательствах на молочной железе [34, 38, 47, 50, 54, 67–73]

Сопутствующие заболевания и/или состояния	Медицинский анамнез	Особенности оперативного вмешательства и послеоперационной тактики ведения
Пожилой возраст Ожирение (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> ) Сахарный диабет или глюкоза сыворотки > 10 ммоль/л ХОБЛ Курение (текущее или в анамнезе) Алкоголизм Большой объем молочной железы Постменопаузальный статус Физический статус пациента по классификации ASA* III или IV Психические расстройства (депрессия, психоз) Местные изменения кожи вследствие основного заболевания или предшествующей лучевой терапии или хирургического вмешательства (атрофия, рубцы, некроз) Колонизация носоглотки <i>S. aureus</i> (особенно MRSA)	Неoadъювантная химиотерапия или другая иммуносупрессивная терапия в предшествующие 60 дней Предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки Предшествующее хирургическое вмешательство на молочной железе Длительная предоперационная госпитализация	Тип хирургического вмешательства (реконструктивные > эстетические) Продолжительность оперативного вмешательства Мастэктомия с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером или имплантом Доступ через сосок (транс- или периареолярный) Аксилярная лимфодиссекция Применение дополнительных синтетических либо биологических материалов (ацеллюлярного дермального матрикса, сетчатых имплантатов и др.) Количество и длительность использования дренажа(ей) Длительная серома или гематома Повторное хирургическое вмешательство Отсутствие антибиотикопрофилактики или использование субоптимальных доз антибиотика Неправильная интраоперационная тактика (например, неправильное обращение с имплантатом, высокая загрязненность операционной)

\* ASA – American Society of Anesthesiologists (Американское общество анестезиологов).

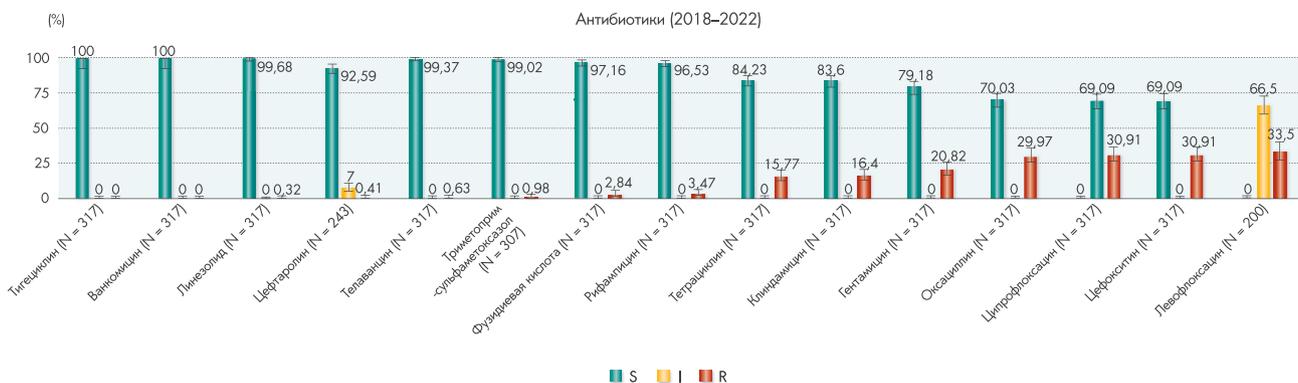
крайне редко проявляются как ранние, чаще – как поздние инфекции (средний инкубационный период около 9 месяцев, но описаны случаи развития микобактериозов и спустя 1–2 года после аугментационной маммопластики) [93, 94]. Сообщения о микобактериозах регистрировались и как спорадические случаи, и как вспышки. *Mycobacterium fortuitum* – наиболее распространенный возбудитель микобактериозов, ответственный за более 50% инфекций грудных имплантов из всех микобактериозов, однако описаны случаи, вызванные и другими видами НТМ (*M. chelonae*, *M. avium*, *M. abscessus*, *M. conceptionense*, *M. thermoresistibile*). Большинство случаев ИАИ, вызванных НТМ, зарегистрированы в США, странах Южной Америки (Венесуэле, Бразилии), а также в Юго-Восточной Азии [50].

### Антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций кожи и мягких тканей и ИОХВ в РФ

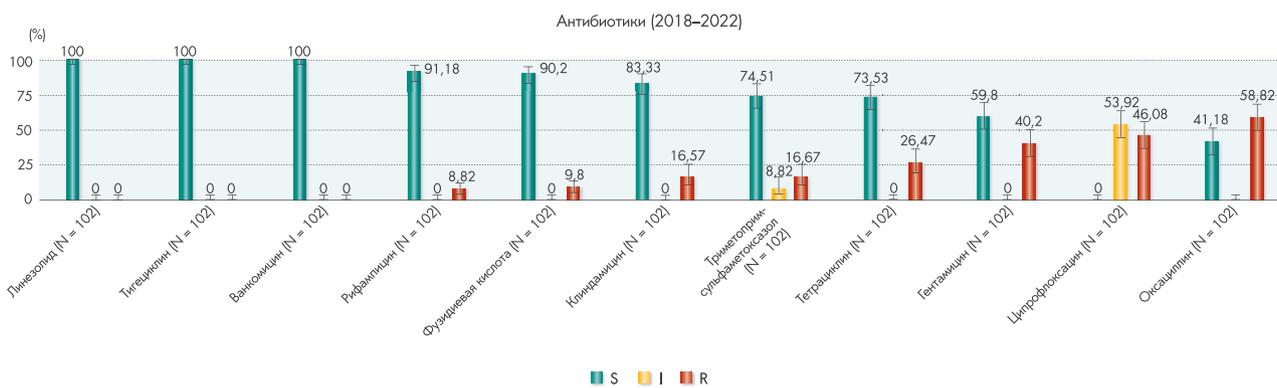
Отдельного проекта по резистентности возбудителей ИОХВ после оперативных вмешательств на молочной железе в России не проводилось, поэтому текущая ситуация с резистентностью штаммов *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков (прежде всего, *S. epidermidis*), будет представлена по штаммам, выделенным у пациентов старше 18 лет с ИОХВ и нозокомиальными инфекциями кожи и мягких тканей в РФ за 5-летний период с 2018 по 2022 гг. (данные on-line проекта «Карта антибиотикорезистентности России» – AMRmap) (Рисунки 1, 2) [95]. Конечно же, не следует безоговорочно переносить данные по чувствительности

основных патогенов (*S. aureus* и КНС), выделенных при нозокомиальных ИКМТ и ИОХВ, на пациентов с ИОХВ после оперативных вмешательств на молочной железе. Ситуация со структурой и антибиотикорезистентностью возбудителей может быть как значительно благоприятнее (в частности, при ИОХВ после аугментационной маммопластики), так и кардинально хуже (например, у пациенток, оперированных по поводу РМЖ после неoadъювантной химиотерапии). Именно поэтому крайне востребованы эпидемиологические и микробиологические исследования по распространенности ИОХВ, этиологической структуре возбудителей ИОХВ и их резистентности у разных категорий пациенток после оперативных вмешательств на молочной железе. Тем не менее, мы посчитали целесообразным привести данные по резистентности *S. aureus* и КНС, выделенных при нозокомиальных ИКМТ и ИОХВ в российских стационарах, чтобы у хирургов и онкологов сложились представления о потенциально проблемных моментах, с которыми им, возможно, придется столкнуться в их рутинной практике при лечении пациентов с такого рода осложнениями. И еще раз необходимо подчеркнуть обязательность проведения бактериологического исследования и определения чувствительности при каждом случае развития ИОХВ после операции на молочной железе.

При нозокомиальных ИКМТ и ИОХВ ситуация с антибиотикорезистентностью *S. aureus* следующая: резистентность к клиндамицину составляет 16,4%, тетрациклину 15,8%, гентамицину 20,8%; 30,9% и 33,5% штаммов высокорезистентны к ципрофлоксацину и левофлоксацину, соответственно, а частота выделения



**Рисунок 1.** Активность АМП против нозокомиальных штаммов *S. aureus*, выделенных при ИОХВ и ИКМТ у пациентов в РФ в 2018–2022 гг.



**Рисунок 2.** Активность АМП против штаммов КНС, выделенных при ИОХВ и при парапротезных инфекциях, у пациентов в РФ в 2018–2022 гг.

MRSA составляет 30% (Рисунок 1). При этом штаммы *S. aureus*, выделенные при нозокомиальных ИКМТ и ИОХВ, сохраняют чувствительность от 95% до 100% к ванкомицину, линезолиду, телаванцину, тигециклину, цефтаролину, фосамилу, триметоприму/сульфаметоксазолу (ко-тримоксазолу), фузидовой (фузидиевой) кислоте и рифампицину (Рисунок 1). По сравнению с зарубежными данными по чувствительности нозокомиальных изолятов золотистого стафилококка частота выделения нечувствительных к оксациллину штаммов *S. aureus* в РФ относительно невысокая, но, в тоже время, нужно помнить о том, что практически в каждом третьем случае развития ИОХВ или ИКМТ у пациентов в стационаре мы можем столкнуться с проблемой, когда обычно применяемые антибиотики (прежде всего, ингибиторозащищенные β-лактамы и цефалоспорины) будут неэффективны, и клиницисту нужно будет подбирать альтернативные варианты антибактериальной терапии.

Что касается КНС (в первую очередь, *S. epidermidis*), то ситуация хуже (Рисунок 2). Несмотря на то, что проанализировано небольшое количество штаммов, мы считаем целесообразным привести эти данные для демонстрации значимо более проблемных моментов с чув-

ствительностью КНС. Так, частота выделения MRSE (штаммов, нечувствительных к оксациллину) составляет почти 60%, резистентность к гентамицину составляет 40,2%, тетрациклину 26,5%, ко-тримоксазолу 25,5%, фузидовой кислоте 9,8% и рифампицину 8,8%. Сохраняют 100% активность в отношении КНС ванкомицин, линезолид и тигециклин. Таким образом, в случае развития после оперативных вмешательств на молочной железе ИКМТ или ИАИ, вызванных КНС, врачи должны быть готовы к решению сложной задачи подбора адекватной антибактериальной терапии, поскольку АМП, обладающие наибольшей активностью, не входят в перечень наиболее часто назначаемых антибиотиков при ИОХВ в хирургической практике.

### Подходы к антибиотикопрофилактике при хирургических вмешательствах на молочной железе

Как указывалось выше, несмотря на то, что по всем канонам хирургии обычные операции на молочной железе считаются «чистыми» (и, как следствие, по идее, не должны требовать проведения

антибиотикопрофилактики), высокая частота инфекционных осложнений, риск развития серьезных последствий этих осложнений, пересмотр текущей позиции по категории вмешательств на молочной железе с «чистых» на «условно-чистые» (или «чисто-контаминированные»), наличие убедительной доказательной базы значимого снижения частоты инфекционных осложнений при использовании АБП при различных хирургических вмешательствах на молочной железе и мнение международных экспертов и профессиональных онкологических и реконструктивно-пластических хирургических сообществ поддерживают целесообразность проведения АБП при такого вида оперативных вмешательствах. Операции на молочной железе – это одна из категорий «чистых» операций, при которых показано назначение АБП в связи с тем, что, во-первых, развитие ИОХВ сопровождается высоким риском для пациента, и, во-вторых, из-за частой установки эндопротезов (имплантов и экспандеров), что значительно повышает риск развития инфекционных осложнений [33, 96–101].

К настоящему времени опубликовано несколько мета-анализов, объединивших результаты РКИ, посвященных профилактическому применению антибиотиков при хирургических вмешательствах на молочной железе (Таблица 4). Во всех без исключения мета-анализах подтверждена эффективность АБП при изучаемых типах вмешательств. Тактика назначения АБП при различных вмешательствах на молочной железе представлена в Таблице 5.

Антибиотикопрофилактика в хирургии – это «очень короткий курс» антибиотика, применяемого непосредственно перед операцией [33]. Важно подчеркнуть, что периоперационная АБП является не попыткой «стерилизовать» ткани, а дополнительным мероприятием, проводимым в строго определенное время и направленным на снижение микробной контаминации тканей во время операции до уровня, при котором не могут быть преодолены защитные силы макроорганизма [33].

Фундаментальные принципы антибиотикопрофилактики при хирургических вмешательствах следующие [17, 33, 97–101]:

- Доказанная эффективность АМП при конкретном оперативном вмешательстве;
- Выбор антибиотика с узким спектром активности в отношении патогенов, ожидаемых при проведении вмешательства (в случае операций, считающихся «чистыми», спектр действия должен перекрывать *Staphylococcus* spp.) с учетом региональных данных о чувствительности возбудителей к АМП;
- Выбор своевременного режима и кратности введения АМП, а именно, предварительного введения, чтобы его концентрация в тканях и кровотоке достигла эффективной концентрации в операционной ране к моменту выполнения хирургического разреза, и сохранение ее до окончания операции;
- Введение АМП на минимальный период действия, прекращение его использования в случае необходимости;

- При проведении АБП не следует стремиться к полной эрадикации бактерий; значительное уменьшение микробного числа обеспечивает достоверное снижение риска развития ИОХВ;
- При кровопотере > 1500 мл в течение операционного периода или гемодилузии > 15 мл/кг рекомендуется введение повторной дозы антибиотика.

**Выбор препарата.** Касательно выбора АМП для антибиотикопрофилактики при хирургии молочной железы следует подчеркнуть, что, как отмечено ранее, главным условием эффективности антибиотика для периоперационной профилактики является его высокая и быстрая бактерицидная активность в отношении грамположительных микроорганизмов, прежде всего стафилококков (*S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков). Этому требованию наиболее соответствуют β-лактамы антибиотики, из которых оптимальными являются цефалоспорины (ЦС) I и II поколения (цефазолин и цефуроксим) и ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам и амоксициллин/сульбактам) [7, 110]. Использование для профилактики цефалоспоринов с более широким спектром активности (цефалоспоринов III поколения, чаще всего цефтриаксона) не только не приводило к повышению эффективности профилактики, но и наоборот – иногда частота инфекций даже возрастала. Важно отметить, что активность ЦС III поколения в отношении КНС ниже, чем ЦС I-II поколений. Кроме этого, при назначении ЦС III поколения существенно увеличивается риск селекции резистентных патогенов (прежде всего энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра, и метициллинорезистентных штаммов *S. aureus*), а также риск развития *C. difficile*-ассоциированной диареи [7, 110]. Таким образом, в настоящее время использование цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) с целью профилактики ИОХВ считается **нерацональным**.

Рутинное применение ванкомицина с профилактической целью не рекомендуется ни при каких хирургических вмешательствах, однако рост ИСМП, вызванных резистентными к оксациллину штаммами стафилококков, может быть обоснованием для периоперационного назначения ванкомицина с учетом данных локального мониторинга антибиотикорезистентности [7, 110]. Применение ванкомицина с профилактической целью обоснованно, например, в случаях известной колонизации пациента MRSA, анамнестических данных о перенесенной ранее MRSA инфекции, предшествующей госпитализации пациента в отделение с высоким уровнем колонизации MRSA [7, 110]. Кроме того, при наличии документированных случаев развития тяжелых аллергических реакций на β-лактамы антибиотики в анамнезе для АБП могут использоваться ванкомицин или клиндамицин (при отсутствии парентерального клиндамицина в стационаре возможно использование линкомицина) [7, 110].

**Доза препарата** при АБП обычно соответствует обычной терапевтической дозе. При ожирении доза

**Таблица 4.** Результаты мета-анализов эффективности антибиотикопрофилактики при хирургических вмешательствах на молочной железе

Автор, год публикации	Типы проанализированных оперативных вмешательств	Типы включенных исследований	Основные результаты / рекомендации
Platt R., e.a., 1993 [102]	Эксцизионная (расширенная) биопсия, лампэктомия, мастэктомия, редукционная маммопластика, аксиллярная лимфодиссекция	РКИ (n = 2687) Обсервационные исследования	АБП предотвратила 38% инфекций (ОШ 0,62)
Tejirian T., e.a., 2006 [103]	Любые хирургические вмешательства на молочной железе (85% по поводу злокачественных новообразований)	5 РКИ (n = 1307)	АБП снижает частоту ИОХВ на 40% (ОР 0,60)
Sajid M.S., e.a., 2012 [104]	Любые хирургические вмешательства на молочной железе	9 РКИ (n = 3720)	Предоперационная АБП снижает частоту ИОХВ на 36% (ОР 0,64)
Shortt R., e.a., 2014 [105]	Редукционная маммопластика	3 РКИ	Периоперационная АБП снижает частоту ИОХВ на 75% (ОР 0,25)
Ariyan S., e.a., 2015 [106]	АБП в пластической хирургии	9 РКИ применения АБП при операциях на молочной железе	Системная АБП рекомендуется для снижения частоты ИОХВ
Gallagher M., e.a. 2019 [30]	Хирургические вмешательства на молочной железе при РМЖ	11 РКИ (n = 2867)	Периоперационная АБП снижает частоту ИОХВ на 33% (отношение рисков 0,67)
Guo T., e.a., 2019 [107]	Любые хирургические вмешательства на молочной железе	14 РКИ (n = 3713)	АБП снижает частоту ИОХВ на 43% (ОР 0,57)
Seretis K., e.a., 2023 [108]	Редукционная маммопластика	10 РКИ (n = 1331)	АБП снижает частоту ИОХВ на 74%, при этом наиболее эффективным было пролонгированное (4–7 дней после операции) применение антибиотиков (ОШ 0,36)
Jin L., e.a., 2024 [109]	Одномоментная маммопластика при РМЖ	18 РКМ	Системная АБП снижает частоту ИОХВ на 15% (ОШ 0,85), топическое использование системных антибиотиков – на 74% (ОШ 0,26)

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; ОШ – отношение шансов; ОР – относительный риск.

**Таблица 5.** Рекомендации по назначению АБП при оперативных вмешательствах на молочной железе

Вмешательство	Рекомендация
Эксцизионная биопсия Биопсия сторожевого лимфатического узла Иссечение доброкачественного новообразования Иссечение рубца Лампэктомия	Антибиотикопрофилактика не показана
Хирургические вмешательства без онкопластических/реконструктивных методик <ul style="list-style-type: none"> <li>• Простая мастэктомия</li> <li>• Широкое локальное иссечение</li> <li>• Аксиллярная лимфодиссекция</li> <li>• Редукционная маммопластика</li> <li>• Мастопексия</li> <li>• Операции на сосках</li> <li>• Все повторные/ревизионные операции</li> </ul>	Для АБП в большинстве случаев рекомендовано однократное введение антибиотика. При необходимости продления профилактики препарат отменяют <b>не позднее</b> , чем через 24 ч. после операции даже при наличии дренажа.
Все оперативные вмешательства с применением онкопластических/реконструктивных методик <ul style="list-style-type: none"> <li>• Одномоментная/отсроченная реконструкция с использованием имплантов/экспандеров</li> <li>• Аугментационная маммопластика</li> <li>• Вмешательства с дополнительным использованием синтетических или биологических материалов (ацеллюлярного дермального матрикса, сетчатых имплантатов и др.)</li> <li>• Аутологичная реконструкция</li> </ul>	Первая доза АМП – предоперационная (за 30–60 мин. до начала хирургического вмешательства), вторая доза АМП – во время операции, если продолжительность операции превышает 3–4 ч. или при массивной интраоперационной кровопотере (> 1500 мл) В некоторых случаях рекомендовано рассмотреть возможность продления введения антибиотика до 2 суток

антибиотиков должна быть максимальной (например, 3 г для цефазолина или 1,5 г для ванкомицина) [111].

*Время введения АМП* является наиболее важным фактором эффективности и безопасности АБП. Введение первой дозы антибиотика должно проводиться до хирургического разреза, чтобы достичь эффективных концентраций в плазме и тканях на момент разреза (как правило, они достигаются через 30 мин. после в/в введения препарата). Применение любого антибиотика после разреза кожи снижает эффективность. Для большинства плановых оперативных вмешательств оптимальным принято считать введение антибиотика за 30–60 мин. до операции [112, 113].

*Путь введения.* Предпочтительным является в/в болюсное введение антибиотика, что обеспечивает его оптимальную концентрацию в сыворотке крови и в тканях по ходу разреза во время операции.

*Кратность введения* определяется периодом полувыведения препарата ( $T_{1/2}$ ). В случае, если адекватные сывороточные концентрации антибиотика поддерживаются на протяжении всей операции, как правило, достаточно однократного введения препарата. При массивной кровопотере или длительности операции более 3–4 ч. антибиотик должен вводиться повторно интраоперационно с интервалом, равным 2–3 периодам его полувыведения (цефазолин – через 4 ч. после 1 дозы, цефуроксим – через 3 ч., амоксициллин/клавуланат – через 3 ч., ампициллин/сульбактам – через 3 ч., ванкомицин – через 12 ч., клиндамицин – через 5 ч.) (Таблица 6).

*Длительность АБП.* В клинической практике существуют значимые разногласия относительно рекомендации по использованию одной дозы АМП при операциях с установкой имплантов/экспандеров. Многие хирурги предпочитают использовать альтернативные профилактические подходы, включающие назначение антибиотиков в течение нескольких дней, что поддерживается некоторыми публикациями [114, 115]. Ряд исследований свидетельствует об увеличении адгезии бактерий к импланту/экспандеру и, как следствие, о повышении частоты инфекций, связанных с использованием ацеллюлярных дермальных матриц в процедурах реконструкции молочной железы, что может потребовать более длительного использования антибиотиков [96, 116].

Весьма демонстративны результаты исследования, проведенного Phillips В.Т. с соавт. (2016), в котором изучалось влияние продолжительности АБП (24 ч. vs длительное применение антибиотиков (до удаления дренажа)) у пациенток, перенесших реконструкцию молочной железы с использованием ацеллюлярного дермального матрикса [66]. Частота развития ИОХВ в 2 группах составила 19,4% и 22%, соответственно. Было выявлено интересное различие между типами инфекции. В группе, получавшей АБП в течение 24 ч., большинство ИОХВ были классифицированы как поверхностные. В группе, получавшей длительную АБП, большинство инфекций были отнесены к категории глубоких. Можно

предположить, что длительное назначение антибиотиков может быть причиной задержки проявления симптомов этих инфекций или поиска соответствующего лечения [66]. Такую ситуацию следует рассматривать как неблагоприятный исход, учитывая тот факт, что глубокие инфекции оказывают достаточно значимое влияние на здоровье пациента, могут привести к более серьезным осложнениям и необходимости повторного оперативного вмешательства.

В 2020 г. опубликован мета-анализ, целью которого было как раз сравнение обычно рекомендуемых режимов периоперационной АБП ( $\leq 24$  ч.) с пролонгированным ( $> 24$  ч.) применением антибиотиков у женщин с РМЖ, которым выполнялась мастэктомия с одномоментной реконструкцией имплантом, тканевым экспандером или кожным лоскутом (11 исследований, 15966 мастэктомий) [117]. По результатам 8 исследований, в которых изучалась разная продолжительность системной АБП, оказалось, что различий в частоте развития ИОХВ между сравниваемыми группами не выявлено (отношение рисков 0,8,  $p = 0,13$ ) [117].

Аналогичные доказательства отсутствия необходимости продолжения АБП в течение 24 ч. при аутологических реконструкциях молочной железы были продемонстрированы и по результатам мета-анализа, опубликованного в 2023 г. и включившего 12 исследований [118]. Еще в одном мета-анализе (2024 г.), в котором было проанализировано 14 исследований с участием 12572 пациенток после одномоментной реконструкции молочной железы имплантом, не было выявлено снижения риска ИОХВ от продления назначения антибиотиков до момента удаления дренажа [119].

Таким образом, современная тактика назначения АМП после завершения операции с целью профилактики раневой инфекции является целесообразной только в случаях выполнения одномоментной реконструкции с имплантом или экспандером или аугментационной маммопластики – при такого рода вмешательствах рекомендуется послеоперационное введение АМП еще в течение 24 ч. (Таблица 6).

Важно отметить, что на основании текущих рекомендаций **в ЛПУ следует разработать и утвердить приказом руководителя медицинской организации протоколы периоперационной антибиотикопрофилактики и послеоперационной тактики назначения АМП (при необходимости)**, после чего их исполнение будет считаться обязательным и может быть проконтролировано со стороны администрации медицинской организации [125]. Это необходимо еще и потому, что, например, у ванкомицина, клиндамицина и линкомицина в инструкции по применению лекарственного средства для медицинского применения отсутствуют показания «профилактика послеоперационных инфекций в хирургии», «профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний в хирургии» или иная формулировка показания, позволяющая использовать препарат для антибиотикопрофилактики при хирургических вмешательствах, а дозы, указанные в

Таблица 6. Выбор антибиотиков для АБП при оперативных вмешательствах на молочной железе [17, 24, 74, 77, 81, 120–124]

Препараты выбора		Альтернативные препараты
<b>Цефазолин*</b> 2 г** (при массе тела пациента > 120 кг – 3 г**) в/в <b>ИЛИ</b> <b>Цефуросим*</b> 1,5 г в/в <b>ИЛИ</b> <b>Амоксициллин/клавуланат*</b> 1,2 г в/в <b>ИЛИ</b> <b>Ампициллин/сульбактам*</b> 3 г в/в <b>ИЛИ</b> <b>Амоксициллин/сульбактам*</b> 1,0 г в/в  <b>Высокий риск MRSA-инфекции***: добавить ванкомицин#</b> 1 г в/в в течение не менее 60 мин. (при массе тела пациента > 80 кг – 1,5 г в/в в течение не менее 90 мин.) или 15–20 мг/кг (максимально 2,0 г) в/в в течение 60–90 мин.		При наличии серьезных## аллергических реакций на пенициллины или цефалоспорины: <b>Ванкомицин#</b> 1 г в/в в течение не менее 60 мин., (при массе тела пациента > 80 кг – 1,5 г в/в в течение не менее 90 мин.) или 15–20 мг/кг (максимально 2,0 г) в/в в течение 60–90 мин. <b>ИЛИ</b> <b>Клиндамицин#</b> 0,6–0,9 г в/в в течение 20 мин. (при отсутствии в стационаре клиндамицина при необходимости рассмотреть назначение линкомицина 600 мг в/в капельно, скорость введения 60–80 кап/мин.)
<b>Послеоперационная тактика</b>		
При выполнении одномоментной реконструкции с имплантом или экспандером или аугментационной маммопластики продолжить введение первоначально назначенного АМП:		
АМП	Длительность операции, при которой показано введение второй (интраоперационной) дозы	Послеоперационное введение АМП в течение 24 ч.
Цефазолин	> 4 ч.	2 дозы (2 г** или 3 г**) через 8 и 16 ч.
Цефуросим	> 3 ч.	2 дозы (0,75 г) через 8 и 16 ч.
Амоксициллин/клавуланат	> 3 ч.	2 дозы (1,2 г) через 8 и 16 ч.
Ампициллин/сульбактам	> 3 ч.	2 дозы (3 г) через 8 и 16 ч.
Амоксициллин/сульбактам	> 3 ч.	2 дозы (1,0 г) через 8 и 16 ч.
Ванкомицин	> 12 ч.	1 доза (1 г или 1,5 г или 15–20 мг/кг, максимально 2,0 г) через 12 ч.
Клиндамицин	> 5 ч.	2 дозы (0,6 г или 0,9 г) через 8 и 16 ч. ИЛИ 3 дозы (0,6 г или 0,9 г) через 6, 12 и 18 ч.
Линкомицин	> 5 ч.	2 дозы (0,6 г) через 8 и 16 ч.
<b>Профилактическое применение антибиотиков не должно продолжаться более 24 ч. даже при наличии дренажей в ложе эндопротеза</b>		

\* не более, чем за 60 мин. до кожного разреза.

\*\* дозы цефазолина 2 г и 3 г не указаны в инструкции, поэтому в ЛПУ необходимо утверждение режима дозирования протоколом периоперационной антибиотикопрофилактики.

\*\*\* предшествующая MRSA-инфекция в анамнезе или подтвержденное носительство MRSA или высокая частоты выделения MRSA при ИОХВ в конкретном стационаре.

# введение должно быть начато за 15–20 мин. до кожного разреза и завершено после разреза кожи.

## Серьезные аллергические реакции – анафилактический шок, отек Квинке, бронхоспазм, генерализованная крапивница, синдромы Стивенса-Джонсона или Лайелла, DRESS-синдром в анамнезе.

инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата цефазолин для периоперационной антибиотикопрофилактики, значительно меньше (0,5–1 г разовая доза), чем реально требуются для АБП в настоящее время (2 г у пациентов без ожирения и 3 г при массе тела > 120 кг). Наличие такого рода утвержденного протокола будет иметь юридическую силу даже при применении препарата не в соответствии с инструкцией (off-label) [125].

### Тактика ведения и подходы к лечению ИОХВ и ИАИ при операциях на молочной железе

Ключевыми моментами лечения ИОХВ являются хирургическое пособие и использование АМП (системные и местные антибиотики и антисептики). ИОХВ, как правило, не возникают в первые 2 суток после оперативного вмешательства, и субфебрильная температура тела (до 38°C) в первые 48 ч. после хирургического

вмешательства обычно имеет другие причины. Если у пациентки возникает ИОХВ в эти сроки, то наиболее вероятными возбудителями являются *S. pyogenes* или клостридии, и это, как правило, очень тяжелые некротические инфекции. Напротив, начиная с 3-х суток послеоперационного периода основной причиной повышения температуры являются ИОХВ, в связи с чем необходимо тщательно осмотреть послеоперационную рану. К 4 дню после операции лихорадка с одинаковой вероятностью может быть вызвана как ИОХВ, так и другой инфекцией или иными неизвестными причинами [127, 128].

Общераспространенной практикой ведения ИОХВ считается вскрытие и дренирование (при необходимости) гнойного очага, применение антисептиков или местных антибиотиков и перевязки (вплоть до заживления раны вторичным натяжением). Потребность в антибиотикотерапии у пациентов с ИОХВ определяется глубиной поражения и степенью тяжести инфекции. Особого подхода требуют процессы, сопровождающиеся некротическими изменениями. Хотя вопрос о показаниях к проведению АБТ у пациентов с ИОХВ до сих пор окончательно не решен, нижеприведенная тактика является наиболее распространенной [128]:

- **Поверхностные ИОХВ разреза:** большинство экспертов не считают обязательным назначение системной АБТ при отсутствии признаков инвазивной инфекции, поскольку такие процессы редко имеют тенденцию к распространению и генерализации, а избыточное и неоправданное использование антибиотиков способствует селекции резистентности нозокомиальной флоры;
- **Глубокие ИОХВ разреза и ИОХВ органа/полости:** пациенты с процессами, затрагивающими глубокие структуры, а также внутренние органы и полости нуждаются в назначении системной антибактериальной терапии;
- **Некротические инфекции:** некротические ИОХВ вызываются, как правило, одним микроорганизмом (наиболее часто *S. pyogenes* или *Clostridium perfringens*) и требуют экстренного хирургического вмешательства и парентеральной АБТ. Выжидательная тактика ведения пациентов при наличии у них такого рода инфекций значительно повышает риск летального исхода.

Детальный алгоритм ведения пациентов зависит от выраженности местных и системных проявлений инфекции с ИОХВ и представлен на Рисунке 3.

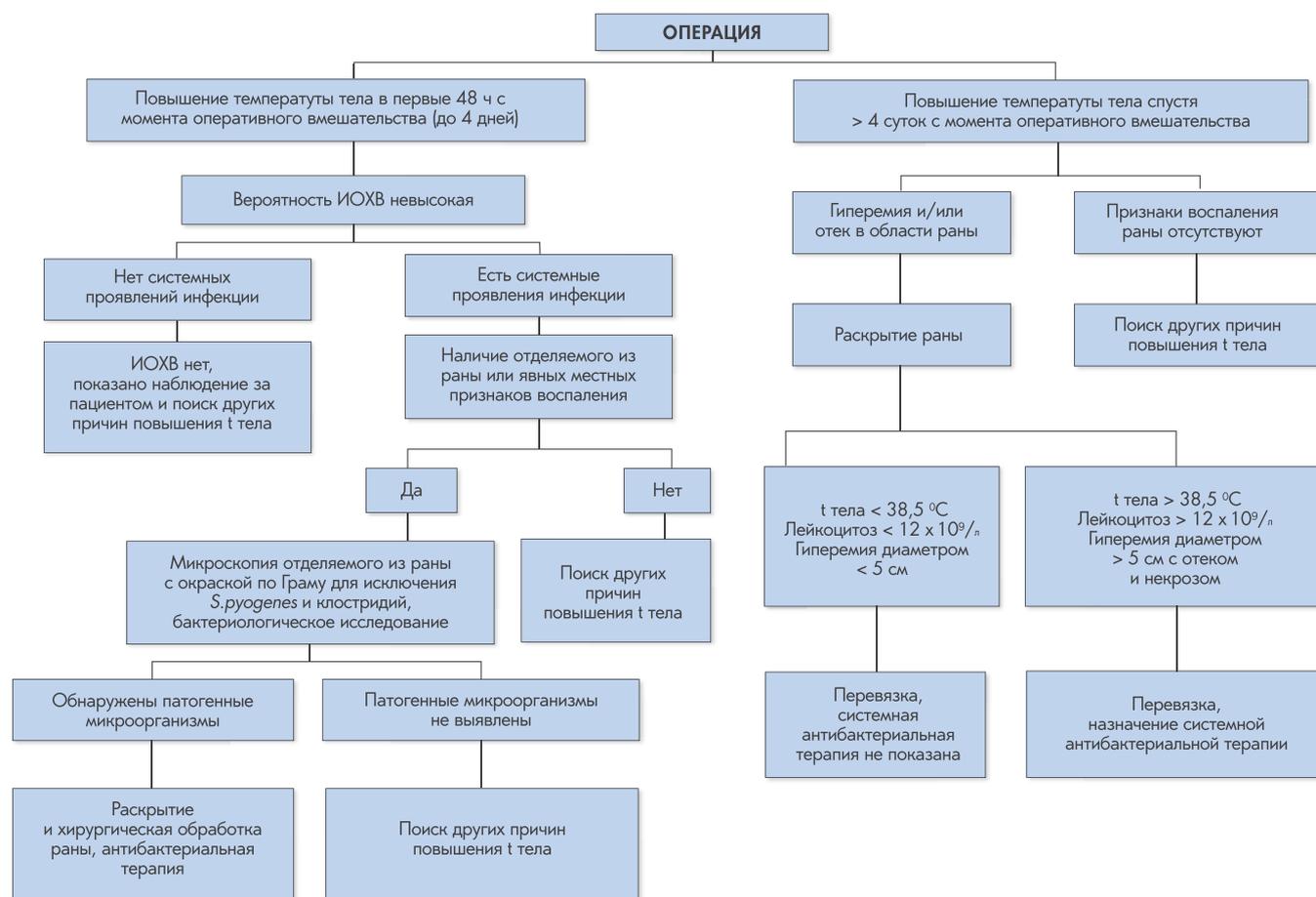


Рисунок 3. Алгоритм ведения пациентов с ИОХВ [127, 128]

Таблица 7. Эмпирическая АБТ ИОХВ после оперативных вмешательств на молочной железе

Препараты выбора	Альтернативные препараты
<b>Амбулаторное лечение, пероральный прием АМП</b>	
Амоксициллин/клавуланат 625 мг 3 р/сут или 875/125 мг 2 р/сут ИЛИ Цефалексин 500 мг 2 р/сут ИЛИ Цефуросим аксетил 500 мг 2 р/сут	<b>При аллергии на β-лактамы АМП:</b> Клиндамицин 150–300 мг 3–4 р/сут ИЛИ Линкомицин 500 мг 3 р/сут ИЛИ Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут ИЛИ Доксициклин 100 мг 2 р/сут <b>При риске инфицирования MRSA или MRSE или при подтвержденной инфекции, вызванной MRSA или MRSE:</b> Линезолид 600 мг 2 р/сут внутрь ИЛИ Фузидовая кислота 500 мг 3 р/сут ИЛИ Ко-тримоксазол 960 мг 2 р/сут
<b>Стационарное лечение, парентеральное введение и пероральный прием АМП</b>	
<b>Нетяжелое течение</b>	
Оксациллин 1,0 г 4 р/сут в/в, в/м ИЛИ Цефазолин 2,0–3,0 г 3–4 р/сут в/в, в/м ИЛИ Цефуросим 1,5 г 3 р/сут в/в ИЛИ Амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 р/сут в/в ИЛИ Ампициллин/сульбактам 1,5–3 г 3–4 р/сут в/в, в/м ИЛИ Амоксициллин/сульбактам 1,0 г 2–3 р/сут в/в, в/м	<b>При аллергии на β-лактамы АМП и низком риске инфицирования MRSA или MRSE:</b> Клиндамицин 600–900 мг 3–4 р/сут в/в, в/м ИЛИ Линкомицин 600 мг 3 р/сут в/в, в/м ИЛИ Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут в/в <b>При аллергии на β-лактамы АМП или при риске инфицирования MRSA или MRSE или при подтвержденной инфекции, вызванной MRSA или MRSE:</b> Ванкомицин* 1,0 г 2 р/сут в/в (при массе тела > 80 кг 1,5 г 2 р/сут в/в) или 15–20 мг/кг с интервалом 8–12 ч. (максимальная разовая доза 2,0 г) ИЛИ Линезолид 600 мг 2 р/сут в/в ИЛИ Тейкопланин 400 мг 1 р/сут 1 день, затем 200 мг 1 р/сут в/в, в/м <b>При риске инфицирования MRSA или MRSE и отсутствии аллергии на β-лактамы АМП:</b> Цефтаролин фосамил 600 мг 2 р/сут в/в# ИЛИ Рассмотреть назначение дополнительно к β-лактамам АМП: + Фузидовая кислота 1,0 г 3 р/сут внутрь 2 дня, затем 500 мг 3 р/сут внутрь ИЛИ + Ко-тримоксазол 960 мг 2 р/сут внутрь
<b>Тяжелое течение, жизнеугрожающая инфекция</b>	
Цефтаролин фосамил 600 мг 2 р/сут в/в# оИКМТ, доказано или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина: 600 мг 3 р/сут в/в## ИЛИ Имипенем 0,5 г 4 р/сут в/в ИЛИ Меропенем 1 г 3 р/сут в/в ИЛИ Эртапенем 1 г 1 р/сут в/в	<b>Карбапенемы (имипенем, меропенем или эртапенем)</b> + Телаванцин 10 мг/кг 1 р/сут в/в§ ИЛИ + Тигециклин нагрузочная доза 100 мг в/в, затем по 50 мг 2 р/сут в/в§ ИЛИ + Даптомицин 4 мг/кг 1 р/сут в/в§§ <b>При аллергии на β-лактамы АМП:</b> Левифлоксацин 500 мг 2 р/сут в/в ИЛИ Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут в/в + Ванкомицин 1,0 г 2 р/сут в/в (при массе тела > 80 кг 1,5 г 2 р/сут в/в) или нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг в/в с интервалом 8–12 ч. (максимальная разовая доза 2,0 г) ИЛИ Линезолид** ИЛИ Телаванцин** ИЛИ Тигециклин** ИЛИ Даптомицин** ИЛИ Тейкопланин
Линезолид 600 мг 2 р/сут в/в ИЛИ Ванкомицин* 1,0 г 2 р/сут в/в (при массе тела > 80 кг 1,5 г 2 р/сут в/в) или нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг в/в с интервалом 8–12 ч. (максимальная разовая доза 2,0 г) ИЛИ Тейкопланин 400 мг 1 р/сут 1 день, затем 200 мг 1 р/сут в/в, в/м	

\* длительность инфузии ≤ 1,0 г – не менее 60 мин., &gt; 1 г – не менее 90 мин.

\*\* режимы дозирования, кратность введения см. выше.

# длительность инфузии 5–60 мин.

## длительность инфузии 120 мин.

§ длительность инфузии 60 мин.

§§ в/в струйно в течение 2 мин. или в/в инфузия в течение 30 мин.

оИКМТ – осложненные инфекции кожи и мягких тканей; МПК – минимальная подавляющая концентрация.

Считаем важным еще раз подчеркнуть, что, учитывая специфику пациентов, описанную выше (в частности, предшествующая неоадьювантная химиотерапия, пребывание в стационарах и пр.), спектр возможных патогенов, вызывающих ИОХВ, может быть весьма разнообразен, а профили чувствительности к АМП значимо изменены. В связи с этим при развитии инфекционных осложнений после операции на молочной железе целесообразно во всех случаях проводить бактериологическое исследование с определением чувствительности выделенного патогена (или патогенов) к АМП и у всех пациентов стремиться к назначению адекватной этиотропной антибактериальной терапии (т.е. с учетом выделенного патогена и его чувствительности к антибиотикам).

В случае, если принято решение о назначении системной АБТ для лечения ИОХВ, то выбор стартовой эмпирической АБТ (т.е. до определения чувствительности микроорганизма, вызвавшего инфекцию) будет зависеть от тяжести состояния пациента, возможности назначения β-лактамов антибиотиков, места лечения пациента (амбулаторно или в стационаре) и, конечно же, от эпидемиологических данных о наиболее частых возбудителях ИОХВ в конкретном отделении/стационаре и/или результатов определения чувствительности выделенного патогена к АМП (Таблица 7). Пациентов, которым требуется назначение системной АБТ, можно разделить на 2 группы.

**Первая группа** – это амбулаторные пациенты с легким течением ИОХВ, которым возможно применение АМП внутрь, и госпитализированные пациенты с нетяжелым течением инфекционного процесса (назначение парентеральных АМП и, в ряде случаев, дополнительно препаратов для приема внутрь). В данных ситуациях целесообразно использование АМП, активных в отношении обычных метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* и КНС, а при наличии факторов риска инфицирования MRSA или MRSE, – соответствующих АМП (Таблица 7). Коррекцию АБТ следует проводить на основании результатов бактериологического исследования

(выделенного возбудителя и чувствительности к АМП) (Таблица 8).

**Вторая группа** – это пациенты, госпитализированные в стационар с тяжелым течением инфекционного процесса, в ряде случаев даже с жизнеугрожающими инфекциями (например, некротическими инфекциями). В данной ситуации **исначально требуется назначение максимально активных АМП, перекрывающих весь спектр потенциальных возбудителей ИОХВ с учетом их возможной антибиотикорезистентности**. Обычно в таких случаях лечение следует начинать с комбинированной АБТ β-лактамом (чаще карбапенемом) в сочетании с антибиотиками, активными в отношении MRSA и MRSE, или монотерапии цефалоспорином V поколения с анти-MRSA-активностью – цефтаролином фосамил (Таблица 7). Следует отметить, что, к сожалению, в РФ часто используется эскалационный режим назначения антибактериальной терапии (т.е. усиление АБТ при отсутствии эффекта или при ухудшении состояния пациента после назначения обычно применяемых препаратов стартовой АБТ), что в корне неправильно, поскольку усиление (эскалация) АБТ после выделения возбудителя при тяжелых инфекциях уже не влияет на смертность [129]. Правильной является деэскалационная тактика ведения, которая предусматривает назначение наиболее активного(-ых) АМП с широким спектром действия в качестве стартовой терапии инфекции с последующей заменой на АМП более узкого спектра действия (по результатам бактериологического исследования) [129].

При эмпирическом назначении антибиотика всегда сохраняется вероятность избыточности АБТ и риск неэффективности, поэтому период ее проведения должен быть максимально коротким, а при правильной организации работы и использовании современных методов лабораторной диагностики не превышать 48–72 ч. После получения результатов бактериологического исследования необходимо оценить возможность и целесообразность коррекции АБТ (продолжить без изменения, провести деэскалацию, дополнить и пр.), но, в любом

**Таблица 8.** Выбор этиотропной АБТ ИОХВ в зависимости от выделенного патогена [130]

Выделенный патоген	Препараты выбора, путь введения	Альтернативные препараты, путь введения
Метициллиночувствительные штаммы <i>Staphylococcus</i> spp.	Оксациллин в/в, в/м Цефалексин внутрь Цефазолин в/в, в/м Цефуроксим в/в Амоксициллин/клавуланат внутрь, в/в Ампициллин/сульбактам в/в, в/м Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м	Клиндамицин внутрь, в/в, в/м Линкомицин внутрь, в/в, в/м Доксициклин внутрь Левифлоксацин внутрь, в/в Моксифлоксацин внутрь, в/в
Метициллинорезистентные штаммы <i>Staphylococcus</i> spp.	Цефтаролина фосамил в/в Ванкомицин в/в Линезолид внутрь, в/в Тейкопланин в/в, в/м	Фузидовая кислота внутрь Ко-тримоксазол внутрь Телаванцин в/в Тигециклин в/в Даптомицин в/в

При выделении грамотрицательных патогенов, других необычных для данного типа инфекций возбудителей или полирезистентных штаммов для выбора этиотропной АБТ следует обратиться к методическому пособию «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» [130].

Таблица 9. Возможные варианты ступенчатой АБТ

Парентеральный АМП	АМП для приема внутрь
Цефазолин ИЛИ Цефуросим	→ Цефалексин Цефуросим аксетил
Амоксициллин/клавуланат ИЛИ Ампициллин/сульбактам ИЛИ Амоксициллин/сульбактам	→ Амоксициллин/клавуланат
Клиндамицин ИЛИ Линкомицин	→ Клиндамицин ИЛИ Линкомицин
Линезолид	→ Линезолид
Ванкомицин	→ Линезолид ИЛИ Фузидовая кислота ИЛИ Ко-тримоксазол

случае, с этого момента терапия должна стать этиотропной, и именно такую АБТ можно будет считать оптимальной (Таблица 8) [100].

Еще один важный момент – это **сроки назначения АБТ**, которые особенно важны при тяжелых и жизнеугрожающих инфекциях, когда требуется максимально раннее назначение антибиотиков. Выжидательная тактика ведения пациентов при наличии у них такого рода инфекций значительно повышает риск летального исхода [129].

**Длительность терапии ИОХВ.** Антибактериальную терапию рекомендуется продолжать до полного разрешения инфекционного процесса, но не менее 5 дней (как правило, обычно длительность варьирует от 7 до 10–14 дней при инфекционных осложнениях после операций без использования импланта/экспандера).

**Ступенчатая терапия.** Если пациентка получает лечение в стационаре парентеральными АМП, то целесообразно проведение ступенчатой терапии, т.е. двухэтапного применения АБП: первоначально, как правило, в течение 3–4 дней осуществляют в/в или в/м введение, а затем при стабилизации или значительном улучшении состояния пациентки переходят на пероральный прием этого же или сходного по спектру активности препарата. В Таблице 9 указаны возможные варианты ступенчатой АБТ.

### Основные antimicrobные препараты, активные в отношении метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus spp.*

#### Ванкомицин

Ванкомицин – природный антибиотик из группы гликопептидов, применяющийся с конца 50-х гг. XX века для лечения инфекций, вызванных пенициллинорезистентными стафилококками. С 80-х гг. XX века начал использоваться для терапии инфекционных заболеваний, вызванных метициллинорезистентными штаммами

*Staphylococcus spp.* и энтерококками. Ванкомицин активен в отношении стафилококков, в том числе MRSA и *S. epidermidis*, стрептококков и энтерококков. Применяется только в/в капельно медленно (длительность инфузии не менее 60 мин.), поскольку при быстром в/в введении происходит высвобождение гистамина из тучных клеток с развитием анафилактической реакции (тошнота, гипотензия, гиперемия груди и шеи – синдром «красной шеи», «красного человека»). Из нежелательных лекарственных реакций при применении ванкомицина также следует отметить развитие флебитов, нефротоксичности (особенно при длительном применении) и ототоксичности, однако многолетний опыт использования ванкомицина продемонстрировал, что данный АМП является гораздо более безопасным, чем считалось ранее. Связано это, в первую очередь, с тем, что современные препараты ванкомицина значительно лучше очищены от примесей по сравнению с теми, которые использовались до 70-х гг. прошлого века. Важное значение для безопасного использования препарата имеют строгое соблюдение дозировок, скорости в/в введения и учет факторов риска нефро- и ототоксичности. Ванкомицин применяется только в/в капельно в дозе 1 г 2 раза в сутки у пациентов с массой тела до 80 кг или 1,5 г 2 раза в сутки у пациентов с массой тела > 80 кг или 15–20 мг/кг с интервалом 8–12 ч. (максимальная разовая доза 2,0 г), при тяжелых и жизнеугрожающих инфекциях ванкомицин назначают с нагрузочной дозы 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг каждые 8–12 ч., продолжительность инфузии ≤ 1,0 г ванкомицина не менее 60 мин., > 1 г ванкомицина – не менее 90 мин. [130, 131].

#### Тейкопланин

Тейкопланин – природный антибиотик из группы гликопептидов, используемый с конца 80-х гг. XX века, сходный по спектру активности с ванкомицином [132]. Тем не менее, имеется ряд отличий тейкопланина от ванкомицина, а именно, тейкопланин менее активен против коагулозонегативных стафилококков (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*), имеет значительно более длительный  $T_{1/2}$  (40–70 ч.), что позволяет применять его 1 раз в сутки, в том числе у амбулаторных пациентов, может вводиться внутривенно струйно и внутримышечно, лучше переносится и не вызывает развитие синдрома «красной шеи». Тейкопланин редко вызывает нефротоксичные и ототоксичные реакции (как правило, только в сочетании с аминогликозидами). Препарат применяется в дозе 400 мг 1 раз в сутки в первый день, затем 200 мг 1 раз в сутки в/в, в/м. При тяжелых инфекциях – три первых введения по 0,4 г каждые 12 ч., далее по 0,4 г каждые 24 ч. (со 2 суток можно вводить в/м) [132].

#### Линезолид

Линезолид является первым представителем нового класса синтетических АМП оксазолидинонов, который был разрешен для применения в клинической практике в США с 2000 г., а с 2001 г. был зарегистрирован в

РФ. Линезолид обладает преимущественно бактериостатическим эффектом и узким спектром активности, причем главное клиническое значение линезолида заключается в действии на грамположительные кокки, устойчивые ко многим другим антибиотикам [133]. Спектр активности линезолида – это *S. aureus* (включая MRSA), коагулазонегативные стафилококки, стрептококки (включая пенициллинорезистентные штаммы) и энтерококки (включая ванкомицинорезистентные штаммы) [133]. Одним из основных показаний к применению линезолида являются инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными к препарату грамположительными микроорганизмами. В клинической практике используются лекарственные формы линезолида для в/в применения и для перорального приема. Линезолид применяется в одной и той же дозе как внутривенно, так и внутрь. Важным преимуществом линезолида по сравнению с препаратами, которые могут вводиться только парентерально (в частности, с ванкомицином) является то, что лекарственные формы для перорального приема обладают практически 100%-ной биодоступностью, что обеспечивает возможность быстрого перевода пациента на прием препарата внутрь при улучшении состояния (ступенчатая терапия) [133]. Препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности, однако в редких случаях могут отмечаться нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ, умеренная гематотоксичность (тромбоцитопения), транзиторное повышение трансаминаз, а также зарегистрированы случаи возникновения неврита зрительного нерва при длительном применении. Линезолид назначается в/в или внутрь в дозе 600 мг 2 раза в сутки [133].

#### Цефтаролина фосамил

Цефтаролина фосамил – цефалоспорин V поколения с уникальной активностью, превосходящей другие цефалоспорины в отношении грамположительных микроорганизмов, и единственный зарегистрированный в РФ β-лактамный антибиотик, обладающий активностью против метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* [134]. Цефтаролина фосамил одобрен к применению в РФ с 2012 г. по 2 показаниям – осложненные инфекции кожи и мягких тканей и внебольничная пневмония [135]. Спектр активности цефтаролина фосамила перекрывает наиболее частых возбудителей, ответственных за развитие ИОХВ (грамположительные кокки, прежде всего, стафилококки, включая метициллиночувствительные и метициллинорезистентные штаммы, в том числе и штаммы, устойчивые к другим классам анти-MRSA антибиотиков, *S. pyogenes*) [7]. Препарат обладает быстрым бактерицидным эффектом, безопасен для пациентов любого возраста и имеет низкий риск межлекарственных взаимодействий. Цефтаролина фосамил назначается внутривенно в дозе 600 мг 2 раза в сутки, однако высокие дозировки (600 мг 3 раза в сутки) могут назначаться при оИКМТ, вызванных *S. aureus* с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина.

#### Телаванцин

Телаванцин – первый представитель нового поколения гликопептидных антибиотиков – полусинтетических липогликопептидов, который был зарегистрирован в РФ в 2015 г. для терапии инфекций кожи и мягких тканей, вызванных грамположительными (в том числе полирезистентными) микроорганизмами, и нозокомиальной пневмонии [140]. Телаванцин активен в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных микроорганизмов, в том числе устойчивых к другим антибиотикам. Применительно к ИКМТ и ИОХВ следует отметить активность препарата против метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков, штаммов *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину и даптомицину. Спектр активности включает также стрептококки и энтерококки (кроме штаммов с высоким уровнем устойчивости к ванкомицину). Телаванцин обладает быстрым бактерицидным эффектом и, что важно подчеркнуть, обладает бактерицидной активностью в отношении внутриклеточно расположенных форм *S. aureus* с различными фенотипами резистентности и микробных биопленок [140]. В клинически достижимых концентрациях телаванцин предотвращает образование и ингибирует рост биопленок, сформированных *S. aureus*, *S. epidermidis* и *E. faecalis*. Более того, телаванцин активнее ванкомицина в отношении биопленок, сформированных штаммами MRSA и MSSA [141, 142]. Телаванцин применяется у взрослых пациентов в дозе 10 мг/кг путем внутривенной инфузии продолжительностью не менее 60 мин. каждые 24 часа, при нарушении функции почек и при клиренсе креатинина от 30 до 50 мл/мин. телаванцин вводится в дозе 7,5 мг/кг каждые 24 часа [140].

#### Тигециклин

Тигециклин является представителем нового класса антибиотиков – глицилциклинов, зарегистрирован в РФ в 2009 г. по показаниям осложненные инфекции кожи и мягких тканей, интраабдоминальные инфекции и внебольничная пневмония [143]. Тигециклин обладает широким спектром антимикробной активности, включающим все основные грамположительные микроорганизмы, выделяемые при ИОХВ (*Staphylococcus* spp., включая MRSA, *Streptococcus* spp.). Тигециклин – бактериостатический антибиотик, однако он обладает целым рядом характеристик, способствующих его высокой эффективности при бактериостатическом характере действия. Преимуществами тигециклина является хорошее распределение в организме и высокая степень проникновения в ткани, длительный постантибиотический эффект и высокие значения параметров соотношения фармакодинамики/фармакокинетики в отношении основных бактериальных возбудителей. Тигециклин вводится внутривенно капельно в течение 30–60 мин. В первое введение доза для взрослых составляет 100 мг, затем по 50 мг каждые 12 часов, курс лечения при оИКМТ составляет 5–14 дней [143].

**Таблица 10.** Критерии имплант-ассоциированной инфекции при вмешательствах на молочной железе (по Franchelli S., с соавт.) [146]

Диагноз ИАИ возможен	Диагноз ИАИ вероятен	Диагноз ИАИ доказан
Лихорадка Минимальный местный отек Минимальное местное воспаление	Целлюлит Лейкоцитоз Признаки системной воспалительной реакции УЗИ признаки воспаления или скопления перипротезной жидкости без выделения микроорганизмов	Наличие гнойного отделяемого из раны И/ИЛИ Положительные результаты бактериологического исследования дополнительно к имеющимся клиническим признакам ИАИ

#### Даптомицин

Даптомицин – первый препарат новой группы антибиотиков, классифицируемых как циклические липопептиды, зарегистрирован в РФ в 2009 г. Даптомицин – бактерицидный АМП, который высоко активен в отношении практически всех грамположительных возбудителей, включая чувствительные и резистентные штаммы стрептококков, стафилококков (включая MRSA, MRSE) и энтерококков и штаммы, устойчивые к другим классам антибиотиков [144]. Наибольший клинический интерес представляет высокая активность даптомицина против полирезистентных штаммов стафилококков, энтерококков и, в меньшей степени, стрептококков. На настоящий момент даптомицин официально зарегистрирован для применения по двум показаниям – осложненные инфекции кожи и мягких тканей и инфекции кровотока, вызванные *S. aureus*, включая бактериемию и правосторонний эндокардит. При осложненных инфекциях кожи и мягких тканей препарат применяется в дозе 4 мг/кг 1 раз в сутки, рекомендуемая длительность терапии составляет при данной нозологической форме 7–14 дней [144].

#### Фузидовая кислота

Фузидиевая (фузидовая) кислота – природный антибиотик, продуцируемый грибом *Fusidium coccineum*. Это не новый АМП (применяется в клинической практике с 1962 г.), однако за последние десятилетия значение фузидовой кислоты в терапии инфекций стафилококковой этиологии (прежде всего, ИКМТ и ИОХВ) стало возрастать [145]. Связано это с тем, что она активна в отношении грамположительных бактерий, в первую очередь, стрептококков и стафилококков, в том числе устойчивых к оксациллину изолятов *S. aureus*, а также большинства полирезистентных штаммов золотистого и эпидермального стафилококков. Наличие пероральной и местной лекарственных форм позволяет использовать препарат как для топического применения при легких формах ИОХВ, а лекарственная форма для приема внутрь успешно используется в ситуациях, когда необходимо назначение системной АБТ как при бактериальных инфекциях кожи, так и при ИОХВ [145]. Фузидовая кислота при более серьезных инфекциях назначается в дозе 1,0 г 3 раза в сутки внутрь 2 дня, затем 500 мг 3 раза в сутки внутрь, при легких случаях – 500 мг 3 раза в сутки внутрь.

#### Имплант-ассоциированная инфекция

Как уже указывалось выше, имплант-ассоциированная инфекция является частным случаем ИОХВ. На текущий момент в международных руководствах отсутствует унифицированный подход к определению и критериям диагноза ИАИ [49]. В частности, в 2010 г. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) обновили рекомендации по ИОХВ, изданные в 1999 г. и затем сохранили внесенные изменения в рекомендациях, изданных в 2020 г. [15]. Эти изменения касаются исключения диагноза «целлюлит» из категории ИОХВ, а именно, такие симптомы и признаки как гиперемия, отек, локальное повышение температуры не соответствуют критериям поверхностных ИОХВ разреза [15]. Данный момент значительно ограничивает определение ИОХВ при хирургических вмешательствах на молочной железе и в подмышечной области, с чем не согласны некоторые эксперты в онкологии и реконструктивно-пластической хирургии [85, 151]. Далеко не во всех случаях при развитии инфекции после реконструктивно-пластических операций с использованием имплантата/экспандера у пациенток имеется какой-либо из перечисленных критериев ИОХВ, а именно, гнойное отделяемое из раны, положительные результаты бактериологического исследования (выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной асептически), признаки или симптомы воспаления, приведшие к вскрытию раны врачом, или клинический диагноз ИОХВ, установленный врачом. Нередко ИАИ манифестируют именно как минимальные или невыраженные локальные проявления инфекционного процесса, особенно в случаях, когда возбудителем выступает КНС [146]. Весьма разумными являются критерии ИАИ, предложенные Franchelli S., с соавт. (Таблица 10) [146].

В настоящий момент в мире не существует единого мнения в отношении тактики ведения пациенток с ИАИ. В одних исследованиях однозначно рекомендуется удаление имплантата и хирургическая санация с последующей антибактериальной терапией, в других отдается предпочтение консервативному лечению [54, 85, 147, 148]. Некоторые авторы предлагают также проведение попытки сохранения кармана имплантата при помощи антибактериальной терапии, а также рассматривают вариант замены имплантата [85]. Удаление имплантата без попыток сохранения кармана имплантата обосновано, если

имеется хотя бы один из следующих симптомов/признаков: обнажение импланта из-за развития некроза покровных тканей, возникновение кожного свища, развитие распространенного воспаления с выраженной гиперемией, болью и отеком, вовлекающим  $\geq 3$  квадрантов молочной железы [146]. Общая частота сохранения кармана импланта при консервативном подходе по данным различных исследований варьирует от 37% до 87,5% и зависит от сроков установления диагноза, особенностей статуса и тактики ведения пациентки, своевременности проведения бактериологического исследования, назначения эмпирической антибактериальной терапии с последующей коррекцией по результатам микробиологического исследования и длительности АБТ [146, 148–150]. Интересно следующее наблюдение: зависит ли успех лечения (в частности, сохранение кармана импланта) от возбудителя ИАИ? В определенной степени да. Среди стафилококковых инфекций тенденция к более высокой частоте успешного сохранения кармана импланта отмечалась в случае, если инфекция была вызвана коагулазонегативными стафилококками, а не *S. aureus* (50% vs 27,6%  $p = 0,0798$ ).

К сожалению, до настоящего времени не проведено ни одного клинического исследования, посвященного изучению режимов антибактериальной терапии ИАИ молочной железы, что подчеркнуто в публикациях по этой проблеме [66, 79, 146]. Тем не менее, антибактериальные препараты, назначаемые при ИОХВ, полностью применимы при ИАИ (Таблицы 7, 8). Единственный отличительный момент – необходимая длительность АБТ. В случае удаления импланта назначаются стандартные по продолжительности курсы АМП (как правило, от 7 до 10–14 дней). В случае же попытки сохранения импланта показана длительная антибактериальная терапия, сроки которой на настоящий момент не установлены. По данным наблюдательных исследований и описаний серии случаев они варьировали от 3 до 12 недель (наиболее целесообразная продолжительность системной АБТ – не менее 4–6 недель) [146, 148–151].

Что касается терапии ИАИ, вызванных нетуберкулезными микобактериями (в первую очередь *M. fortuitum*), то перечень рекомендаций по выбору АБТ и длитель-

ности терапии весьма ограничены. В списке рекомендованных АМП присутствуют кларитромицин, линезолид, амикацин, доксициклин, фторхинолоны, которые в большинстве описанных случаев применялись в комбинации в течение не менее 3–6 месяцев (2–4 недели парентеральной терапии с последующим переводом пациентки на прием АМП внутрь в течение еще не менее 8–12 недель)[89–94]. Гидрофобная природа клеточной оболочки микобактерий способствует образованию перипротезной биопленки, в связи с чем большинство экспертов сходятся во мнении, что при ИАИ, вызванной НТМ, обязательным является удаление имплантата с проведением в последующем отсроченной имплантации (не ранее, чем 6 месяцев после завершения АБТ) [89–94].

### Местное лечение инфекции области хирургического вмешательства

Местное лечение ИОХВ является неотъемлемым компонентом успешной терапии совместно с системными АМП при глубоких ИОХВ разреза и ИОХВ органа/полости и, как правило, единственным вариантом лечения при поверхностных ИОХВ разреза. В качестве препаратов для местного лечения ИОХВ используются антисептики и местные лекарственные формы антибактериальных препаратов.

При применении антисептика происходит **неселективное** подавление микроорганизмов раны. Гипотетически антисептики должны быть более эффективными, чем местные антибактериальные препараты, поскольку воздействуют на все без исключения микроорганизмы (такого понятия как «спектр действия» у антисептиков нет). Однако в реальной ситуации все не так однозначно. Любой местный препарат для лечения ран имеет и преимущества, и недостатки (Таблица 11).

В I (воспаление) и II (регенерация, образование и созревание грануляционной ткани) фазах раневого процесса основные патологические изменения в ране обусловлены раневой инфекцией и некрозом [153]. Нужно помнить, что на практике антимикробные свойства антисептиков могут нивелироваться их отрицательным

Таблица 11. Преимущества и недостатки антисептиков [152]

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> <li>высокая местная концентрация антисептика в очаге хирургической инфекции;</li> <li>относительно небольшое количество препарата;</li> <li>минимальное системное антибактериальное действие;</li> <li>минимальная системная токсичность;</li> <li>возможность применения препаратов, недоступных для системной терапии;</li> <li>низкий риск формирования резистентности при использовании официальных лекарственных форм (мази, повязки с иммобилизованным препаратом);</li> <li>дополнительное внимание к ране;</li> <li>простота в использовании, что позволяет сократить длительность пребывания в стационаре.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>небольшой выбор эффективных антисептиков для местного применения;</li> <li>низкая пенетрация в ткани ограничивает местное применение ряда препаратов при глубоких инфекциях;</li> <li>при нанесении на большую площадь возможен системный эффект препарата;</li> <li>возможность развития гиперчувствительности и контактного дерматита;</li> <li>потенциальная способность замедлять регенерацию тканей;</li> <li>сложность дозирования;</li> <li>необходимость многократного применения;</li> <li>возможная контаминация контейнера с препаратом при длительном хранении.</li> </ul>

влиянием на развитие грануляций в ране. По сути, применение антисептика – это хирургическая процедура, направленная на временное сокращение числа микроорганизмов в ране в пределах сохранения жизнеспособности тканей человека [152]. Основная задача антисептиков – это элиминация или сокращение числа микроорганизмов в ране, и с этой целью справляются большинство растворов, применяемых в течение многих десятилетий. Вторичная цель – оказать положительный эффект на пролиферацию и регенерацию тканей, которую не только не выполняют традиционно применяемые препараты, но и, более того, большинство антисептиков отрицательно влияют на раневой процесс [154].

Основные рекомендации по использованию антисептиков следующие [152]:

- Не использовать спиртовые растворы антисептиков, которые вызывают ожог незрелых грануляций и усиливают болевой синдром;
- Избегать использования ряда антисептиков, окрашивающих ткани (бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, фуорцин, хлорофиллипт и др.), поскольку это затрудняет визуальную оценку течения раневого процесса. Большинство окрашенных антисептиков являются цитотоксичными;
- Не использовать перекись водорода вне I фазы раневого процесса, в связи с агрессивным действием свободного кислорода на очаги эпителизации;
- Не использовать растворы перманганата калия, обладающего выраженным подсушивающим действием вплоть до некроза эпидермиса и способностью окрашивать ткани.

Основные антисептики, применяемые в России, представлены в Таблице 12. С точки зрения эффективности и безопасности наиболее оптимальными антисептиками являются мирамистин, повидон-йод, хлоргексидин, метамидин, октанисепт и препараты серебра. Все они характеризуются выраженными антимикробными свойствами при небольшом или минимальном повреждающем действии на ткани. Одним из негативных свойств антисептиков, зачастую нивелирующим их антимикробные эффекты и значение в лечении гнойных ран, является цитотоксическое действие в отношении всех основных групп клеток, участвующих в раневом процессе [154]. Этот отрицательный эффект отсутствует у бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорида моногидрата (мирамистина). Мирамистин обладает широким спектром антибактериальной активности против микроорганизмов, вызывающих инфекционные осложнения в хирургической практике, в том числе в отношении таких проблемных патогенов как *S. aureus*, КНС, *E. coli* и *P. aeruginosa* [155, 156]. Мирамистин характеризуется выраженной гиперосмолярной активностью, вследствие чего купирует раневое и перифокальное воспаление, абсорбирует гнойный экссудат, избирательно обезвоживает некротизированные ткани с образованием сухого струпа. Препарат не повреждает грануляции и жизнеспособные клетки кожи, не угнетает краевую эпителизацию, в связи с чем может применяться как в I, так и

во II фазе раневого процесса [156]. Помимо антисептических свойств мирамистин обладает также иммуномодулирующей активностью. Так, при использовании мирамистина в лечении гнойных ран препарат снижает активность  $\alpha$ -глицеролфосфатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (основных ферментов, образующихся в коже в посттравматический период и при инфекционных процессах) [156]. Благодаря этим свойствам мирамистин способствует более быстрой санации и заживлению ран. Мирамистин не обладает прямыми мутагенными свойствами [156].

Наибольшее влияние на заживление раны оказывают процессы пролиферации и миграции фибробластов, без которых невозможно создание коллагеновой матрицы для роста капилляров и формирования грануляционной ткани и, следовательно, II фаза раневого процесса, но все основные используемые в клинической практике антисептики угнетают пролиферацию фибробластов. Интересный факт: антисептики с серебром и хлоргексидин в минимальных концентрациях стимулируют пролиферацию, однако такие концентрации не обеспечивают бактерицидного эффекта в ране и в клинической практике не используются. При этом даже небольшие концентрации рутинно применяемых антисептиков замедляют миграцию фибробластов и, тем самым, нарушают основные процессы заживления ран [152]. Поэтому при принятии решения о назначении антисептика следует помнить о потенциально разрушающем действии и на микроорганизмы, и на клетки раны. Несомненно, простота использования и доступность антисептиков обеспечили значимую нишу для их применения в местном лечении ран, однако антисептики не должны использоваться в процессе лечения постоянно. Их положительное действие превалирует над цитотоксическим эффектом только в сроки от нескольких дней до двух недель. Таким образом, некорректный подход к использованию антисептиков может оказывать негативное влияние на сроки заживления ран [152].

Альтернативой антисептикам являются местные формы антибиотиков. Основное отличие антибактериальных местных лекарственных форм от антисептиков – это селективность действия, т.е. наличие спектра активности, как и у системных антибиотиков. Кроме этого, антибиотики, в отличие от антисептиков, не влияют на смену фаз раневого процесса. Но при кажущемся, на первый взгляд, многообразии, выбор антибиотиков для местного применения весьма ограничен (Таблица 13) [152, 157]. Отдельно следует отметить «старые» и «хорошо известные» топические антибиотики эритромицин, тетрациклин, доксициклин и стрептомицин, которые имеют очень узкие показания к применению и не рекомендуются для рутинного использования в лечении ИОХВ.

Ключевой момент, ограничивающий потенциально широкое применение местных форм антибиотиков, – это рост устойчивости возбудителей раневых инфекций [158]. Риск развития резистентности существенно снижается, если препарат для местного применения

Таблица 12. Основные антисептики, применяемые в хирургической практике России [152]

Антисептик	Лекарственная форма	Фаза раневого процесса по М.И. Кузину	Комментарии, особенности профиля безопасности
Повидон-йод	Раствор, крем, мазь, спрей, паста, порошок, импрегнированная повязка	1, 2	Выраженное антимикробное действие. Относительно низкая токсичность. Возможно местнораздражающее действие.
Серебро (сульфадиазин и нитрат серебра – AgNO <sub>3</sub> ).	Крем, мазь, импрегнированная повязка	1, 2	Лекарственные формы отличаются по скорости и полноте высвобождения ионов серебра. Не оказывают значительного негативного влияния на раневой процесс, являются токсичными только для бактерий.
Диоксидин (Гидроксиметилхиноксалиндиоксид)	Раствор, мазь	1	Умеренное антибактериальное действие. Обеспокоенность по поводу перекрестной резистентности к диоксидину с антибиотиками. Возможно токсическое и тератогенное действие при частичной резорбции.
Пронтосан (Ундециленовый амидопропил-бетаин 0,1% и полиаминопропил бигуанид 0,1%)	Раствор, гель	1, 2	Лечение и профилактика раневых инфекций.
Мирамистин (Бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат)	Раствор, мазь	1, 2	Выраженная гиперосмолярная активность, купирует раневое и перифокальное воспаление, поглощает гнойный экссудат и избирательно обезвреживает некротизированные ткани с образованием сухого струпа. Не повреждает грануляции, не угнетает краевую эпителизацию.
МестаМидин Октанисепт (Октенидина дигидрохлорид + Феноксизтанол)	Раствор, спрей, гель	1, 2	Малотоксичен, практически не всасывается с поврежденной кожи и раневой поверхности. Способствует заживлению раны.
Митрасептин-Про (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний)	Аэрозоль	1	Лечение и профилактика раневых инфекций.
Перекись водорода, 3%	Раствор, крем	1	Рекомендовано использование только в сочетании с хирургической обработкой. Цитотоксический эффект. Описаны случаи газовой эмболии.
Фукорцин (Комбинированный препарат, содержащий краситель фуксин основной, борную кислоту, фенол, резорцинол и этанол)	Раствор	1	Применяется на ограниченном участке кожи. Невысокая эффективность. Местнораздражающее действие, возможно возникновение ожога. Возможно токсическое действие при резорбции фенола. Цитотоксический эффект, рекомендуется замена другим препаратом.
Хлоргексидин	Раствор, порошок, импрегнированная повязка	1	Цитотоксический эффект, по возможности, рекомендуется замена другим препаратом.
Каля перманганат	Раствор, порошок для приготовления раствора	1	Цитотоксический эффект. Выраженное подсушивающее действие вплоть до некроза эпидермиса. Ограниченное применение в клинической практике для лечения анаэробной инфекции.
Триклозан	Раствор, импрегнированная повязка	1	Применяется в качестве компонента местного лечения и профилактики инфекций. Распространена резистентность. Существуют данные о возможном негативном влиянии на эндокринные железы. Имеются опасения, связанные с риском развития остеопороза у женщин при применении триклозана.
Гипохлорит натрия (NaOCl)	Раствор	1	Применяется для химической антисептики. Сильный окислитель. Возможно отравление хлором при нарушении правил местного применения.
Полигексанид	Концентрат для приготовления двух видов раствора (0,1% и 0,2%)	1, 2	Профилактика инфицирования и лечение инфицированных ран. Нет резорбции. При грамотрицательных патогенах требуется концентрация 0,2%.

Таблица 13. Характеристика основных местных форм антибиотиков, применяемых для лечения ИОХВ [152]

Антибиотик для местного применения	Спектр действия	Преимущества	Недостатки	Комментарии
Бацитрацин	Большинство грамположительных микроорганизмов	Активность в ране не снижается при кровотечении, скоплении экссудата, некрозах. Минимальная абсорбция	Быстро формирующаяся резистентность у <i>S. aureus</i> . Возможно развитие аллергических реакций	Применяется с 40-х гг. XX века. Высокий уровень резистентности <i>S. aureus</i> (в ряде публикаций – до 100%) [160]
Фузидовая кислота	Активен в отношении <i>Staphylococcus</i> spp. (включая метициллинорезистентные штаммы), <i>Streptococcus</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Clostridioides</i> spp.	Хорошо проникает в кожу и ткани	Кратность применения 3 раза в сутки	Низкий уровень резистентности <i>S. aureus</i> (включая MRSA штаммы)
Мупироцин	Активен в отношении большинства клинически значимых грамположительных аэробов, кроме энтерококков, и против некоторых грамотрицательных возбудителей	Низкая частота аллергических реакций	Может вызывать жжение и раздражение кожи. При длительном применении формируется резистентность стафилококков	Низкий уровень резистентности <i>S. aureus</i> (включая MRSA штаммы). Используется для эрадикации носительства MRSA
Гентамицин	Активен в отношении ограниченного числа возбудителей, особенно при нозокомиальных инфекциях	Низкая стоимость	Возможно формирование перекрестной резистентности. Необходимо применять несколько раз в сутки	Применяется только в составе комплексных дерматологических препаратов
Неомицин	Активен против ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов	Не препятствует реэпителизации	При использовании больших объемов в растворах для промывания полостей может оказывать системное токсическое действие	Высокий уровень резистентности <i>S. aureus</i> (в ряде публикаций – более 40%) [160]. Рекомендуется использовать только в комбинации с другим антибиотиком
Метронидазол	Узкий спектр активности (анаэробы)	Низкая стоимость	Возможно формирование перекрестной резистентности	Имеет строгие и специфические показания для применения при хирургических инфекциях
Полимиксин Б	Активен в отношении большинства грамотрицательных возбудителей, включая полирезистентные штаммы	Хорошо распределяется в тканях	Возможно развитие нефротоксичности и нейротоксичности	Для эмпирической терапии использовать с другим местным антибиотиком, активным в отношении грамположительных микроорганизмов
Ретапамулин	Активен в отношении <i>Staphylococcus</i> spp. (кроме MRSA), <i>Streptococcus</i> spp., облигатных анаэробов	Активен в отношении мупироцинорезистентных стафилококков		Не зарегистрирован в России. Рекомендован для поверхностных инфекций кожи
Хлорамфеникол (левомицетин)	Активен в отношении узкого спектра возбудителей хирургических инфекций	Применяется на гидрофильной ПЭГ основе	Слабое антимикробное действие при местном применении.	По данным 2013 г. более 20% <i>S. aureus</i> резистентны к хлорамфениколу [161]
Офлоксацин	Активен в отношении узкого спектра возбудителей хирургических инфекций	Применяется на гидрофильной ПЭГ основе	Умеренное антимикробное действие при местном применении	Позиционируется как замена препаратов с хлорамфениколом

параллельно не применяется системно. С этой позиции фузидовая кислота и мупироцин являются практически идеальными препаратами для местного использования при раневой инфекции. Применение этих препаратов не сопровождается риском селекции перекрестной устойчивости к другим АМП, является приемлемым по риску аллергических реакций, стоимости и антимикробному спектру [157].

Можно ли на основании имеющихся данных сформулировать конкретные рекомендации по выбору препарата для местного лечения ИОХВ?

1. Прежде всего, следует отметить, что не нужно противопоставлять антисептики и антибиотики.
2. Не следует одновременно использовать несколько препаратов.
3. В ранах без признаков инфекции антибиотики не должны применяться.
4. Антисептики эффективнее применять в I фазе раневого процесса (по М.И. Кузину). Во II фазе антисептики могут применяться для обработки кожи вокруг ран, профилактики вторичного инфицирования, обработки медицинских устройств, соприкасающихся с раной, для промывания полостей, но не для нанесения непосредственно на рану, так как в этой фазе они угнетают репаративные процессы. В III фазе применение антисептиков должно быть строго ограничено. В большинстве ситуаций, когда появляются признаки заживления раны, применение антисептиков должно быть прекращено.
5. Антибиотики в местных формах могут применяться в I фазе раневого процесса, причем они будут иметь приоритет, если имеются данные о возбудителе конкретной ИОХВ, и местный антибактериальный препарат селективно действует на установленного возбудителя. Во II фазе раневого процесса местные препараты с антибиоти-

ком могут применяться при условии их гидрофильной основы и отсутствия в составе комбинации с цитотоксичными антисептиками. В III фазе данные препараты могут применяться по исключительным показаниям при высоком риске реинфицирования раны.

К сожалению, несмотря на очевидность некоторых рекомендаций, в большинстве хирургических клиник традиционно используются определенные местные антимикробные препараты вне зависимости от фазы раневого процесса, площади раны и данных по чувствительности, – это гипохлорит натрия, диоксидин, перекись водорода, хлорофиллипт, винилин, «Левомеколь» [159]. В то же время имеется большая доказательная база по слабой эффективности, высокой цитотоксичности и риске различных нежелательных лекарственных реакций при их использовании.

## Заключение

Важным компонентом успешного результата любого хирургического вмешательства является адекватная оценка риска развития послеоперационных инфекционных осложнений и необходимости проведения антибиотикопрофилактики. Несмотря на тот факт, что оперативные вмешательства на молочной железе условно относятся к категории «чистых», именно при этом типе вмешательств как никогда важно предупредить развитие ИОХВ путем АБП как при РМЖ, так и при реконструктивно-пластических операциях, для минимизации развития осложнений и обеспечения наилучшего эстетического результата. В случае же развития ИОХВ и ИАИ критически важным является адекватный выбор антибактериального препарата, его назначение в соответствующих дозах и соблюдение необходимой длительности антибиотикотерапии, прежде всего, при имплант-ассоциированных инфекциях.

## Литература

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. DOI:10.3322/CAAC.21834
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2022: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology". Ministry of Health of Russia. 2023;21-22. Russian. (Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023;21-22).
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Improving outcomes in breast cancer. Cancer service guideline [CSG1]. Accessed 2002. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/csg1](http://www.nice.org.uk/guidance/csg1). Accessed August 2024.
4. Hoffmann J., Wallwiener D. Classifying breast cancer surgery: a novel, complexity-based system for oncological, oncoplastic and reconstructive procedures, and proof of principle by analysis of 1225 operations in 1166 patients. *BMC Cancer.* 2009;28-29. DOI: 10.1186/1471-2407-9-108
5. The International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS). Annual Global Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures, 2022. Available at: <https://www.isaps.org/discover/about-isaps/global-statistics/reports-and>

- press-releases/global-survey-2022-full-report-and-press-releases. Accessed August 2024.
6. American Society of Plastic Surgeons. 2020 Plastic Surgery Statistics Report. Available at: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf>. Accessed August 2024.
  7. Anderson D.J., Podgorny K., Berríos-Torres S.I., Bratzler D.W., Dellinger E.P. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(6):605-627. DOI: 10.1086/676022
  8. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. Geneva: World Health Organization; 2018. PMID: 30689333. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550475>. Accessed August 2024.
  9. Berríos-Torres S.I., Umscheid C.A., Bratzler D.W., Leas B., Stone E.C., Kelz R.R., Reinke C.E. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152(8):784-791. DOI: 10.1001/JAMASURG.2017.0904
  10. Fakhry S.M., Trask A.L., Waller M.A. National Institute for Health Research Global Research Health Unit on Global Surgery. Delphi prioritization and development of global surgery guidelines for the prevention of surgical-site infection. *Br J Surg.* 2020;107(8):970-977. DOI: 10.1002/BJS.11530
  11. Sartelli M., Coccolini F., Labricciosa F.M., Omari A.H., Bains L., Baraket O., et al. Surgical Antibiotic Prophylaxis: A Proposal for a Global Evidence-Based Bundle. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(1):100. DOI: 10.3390/ANTIBIOTICS13010100
  12. Ban K.A., Minei J.P., Laronga C., Harbrecht B.G., Jensen E.H., Fry D.E. Executive Summary of the American College of Surgeons/Surgical Infection Society Surgical Site Infection Guidelines-2016 Update. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(4):379-382. DOI: 10.1089/SUR.2016.214
  13. Ohge H., Mayumi T., Haji S., Kitagawa Y., Kobayashi M., Kobayashi M., Mizuguchi T., Mohri Y. Committee for Gastroenterological Surgical Site Infection Guidelines, the Japan Society for Surgical Infection. The Japan Society for Surgical Infection: guidelines for the prevention, detection, and management of gastroenterological surgical site infection, 2018. *Surg Today.* 2021;51(1):1-31. DOI: 10.1007/S00595-020-02181-6
  14. Morikane K. Epidemiology and prevention of surgical site infection in Japan. *J Hosp Infect.* 2024;146:192-198. DOI: 10.1016/J.JHIN.2023.10.027
  15. National Healthcare Safety Network: Surgical Site Infection Event (SSI). Center for Disease Control. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSlcurrent.pdf?agree=yes&next=Accept>. Accessed August 2024.
  16. Allegranzi B., Zayed B., Bischoff P., Kubilay N.Z., de Jonge S., de Vries F. WHO Guidelines Development Group. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):288-303. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30402-9
  17. Briko N.I., Bozhkova S.A., Brusina E.B., Zhedaeva M.V. Prevention of infections in the field of surgical intervention. Methodological recommendations. Non-profit partnership "National Association of Specialists in the control of infections related to the provision of medical care" (NP "NASKI"). 2022;74. Available at: <https://antimicrob.net/wp-content/uploads/2018-Profilaktika-IOKHV.pdf>. Russian. (Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б., Жедаева М.В. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Методические рекомендации. Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (НП «НАСКИ»), 2022;74. Доступно по адресу: <https://antimicrob.net/wp-content/uploads/2018-Profilaktika-IOKHV.pdf>). Accessed August 2024.
  18. Sattar A.K., Shahzad H., Masroor T., Martins R.S., Zahid N., Amersi F.F. Practice Patterns of Antibiotic Prophylaxis in Patients Undergoing Mastectomy: A Survey of Members of the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(10):6314-6322. DOI: 10.1245/S10434-022-12223-7
  19. Chopra K., Gowda A.U., McNichols C.H., Brown E.N., Slezak S., Rasko Y. Antimicrobial Prophylaxis Practice Patterns in Breast Augmentation: A National Survey of Current Practice. *Ann Plast Surg.* 2017;78(6):629-632. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000942
  20. Villanueva K.G., Barr M.L., Klingbeil K.D., Tranfield W., Festekjian J. The Role of Antibiotic Prophylaxis in Primary and Secondary Implant-Based Breast Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Plast Surg.* 2023;91(3):400-405. DOI: 10.1097/SAP.00000000000003622
  21. Hardwicke J.T., Bechar J., Skillman J.M. Are systemic antibiotics indicated in aesthetic breast surgery? A systematic review of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(6):1395-1403. DOI: 10.1097/PRS.0B013E31828BD752
  22. Khan U.D. Breast augmentation, antibiotic prophylaxis, and infection: comparative analysis of 1,628 primary augmentation mammoplasties assessing the role and efficacy of antibiotics prophylaxis duration. *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34(1):42-47. DOI: 10.1007/S00266-009-9427-8
  23. Ng D., Trivedi P.M., Sharma A.K., Banerjee D. Current use of antibiotic prophylaxis in breast surgery: a nationwide survey. *Breast.* 2007;16(1):68-72. DOI: 10.1016/J.BREAST.2006.06.004
  24. Prantl L., Momeni A., Brebant V., Kuehlmann B., Heine N., Biermann N. Recommendations for the Use of Antibiotics in Primary and Secondary Esthetic Breast Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(1):2590. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002590
  25. 25. Federal Law No. 492-FZ dated December 30, 2020 "On Biological Safety in the Russian Federation". Available

- at: <https://base.garant.ru/400156868>. Russian. (Федеральный закон от 30 декабря 2020 г. № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации» Доступно по адресу:<https://base.garant.ru/400156868>.) Accessed August 2024.
26. Methodological guidelines "Epidemiological diagnosis of infectious diseases associated with the provision of medical care, based on standard definitions of the case." Non-profit partnership "National Association of Specialists in the control of infections related to the provision of medical care" (NP "NASKI"). 2023;51. Available at: [nasci.ru/?id=121561&download=1](https://nasci.ru/?id=121561&download=1). Russian. (Методические руководства «Эпидемиологическая диагностика инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, на основе стандартных определенных случаев»). Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (НП «НАСКИ»). 2023;51. Доступно по адресу: [nasci.ru/?id=121561&download=1](https://nasci.ru/?id=121561&download=1). Accessed August 2024.
  27. Badia J.M., Casey A.L., Petrosillo N, Hudson P.M., Mitchell S.A. Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. *J Hosp Infect*. 2017;96(1):1-15. DOI: 10.1016/J.JHIN.2017.03.004
  28. Timoshevsky A.A. Infections associated with the provision of medical care (ISMP): studies.- the method. stipend. Moscow : GBU "NIOZMM DZM". 2023;50. Available at: URL:<https://niioz.ru/upload/iblock/3f3/3f3b085bed65e73d0cc6934c461770e4>. Russian. (Тимошевский А.А. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП): учеб.-метод. Пособие. Москва: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2023;50. Доступно по адресу: URL:<https://niioz.ru/upload/iblock/3f3/3f3b085bed65e73d0cc6934c461770e4>.) Accessed August 2024.
  29. Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W., Beldavs Z.G., Dumyati G, Kainer M.A. Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1198-1208. DOI: 10.1056/NEJMOA1306801
  30. Gallagher M., Jones D.J., Bell-Syer S.V. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):12. DOI: 10.1002/14651858.CD005360.PUB5
  31. Haley R.W., Culver D.H., Morgan W.M., White J.W. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol*. 1985;121(2):206-215. DOI: 10.1093/OXFORDJOURNALS.AJE.A113991
  32. Nickel K.B., Myckatyn T.M., Lee C.N., Fraser V.J., Olsen M.A. CDC Prevention Epicenter Program. Individualized Risk Prediction Tool for Serious Wound Complications After Mastectomy With and Without Immediate Reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(12):7751-7764. DOI: 10.1245/S10434-022-12110-1
  33. Strachunsky L.S., Peschere J.K., Dellinger E.P. The policy of antibiotic use in surgery, 2003. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 5(4):302-317. DOI: 10.1245/S10434-022-12110-1. Russian. (Страчунский Л.С., Пешере Ж.К., Деллинджер Э.П. Политика применения антибиотиков в хирургии, 2003. *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия*. 2003; 5(4):302-317. DOI: 10.1245/S10434-022-12110-1.)
  34. Teija-Kaisa A., Eija M., Marja S., Outi L., et al. Risk factors for surgical site infection in breast surgery. *J Clin Nurs*. 2013;22(7-8):948-957. DOI: 10.1111/JOCN.12009
  35. Jahnkola T., Asko-Seljavaara S., von Smitten K. Immediate breast reconstruction. *Scand J Surg*. 2003;92(4):249-256. DOI: 10.1177/145749690309200403
  36. Olsen M.A., Nickel K.B., Fox I.K. Surveillance and Prevention of Surgical Site Infections in Breast Oncologic Surgery with Immediate Reconstruction. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2017;9(2):155-172. DOI: 10.1007/S40506-017-0117-9
  37. Alderman A.K., Wilkins E.G., Kim H.M., Lowery J.C. Complications in postmastectomy breast reconstruction: two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109(7):2265-2274. DOI: 10.1097/00006534-200206000-00015
  38. Alderman A., Gutowski K., Ahuja A., Gray D.; Postmastectomy Expander/Implant Breast Reconstruction Guideline Work Group. ASPS clinical practice guideline summary on breast reconstruction with expanders and implants. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(4):648-655. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000541
  39. Franchelli S., Pesce M., Savaia S., Marchese A., Barbieri R., Baldelli I., De Maria A. Clinical and Microbiological Characterization of Late Breast Implant Infections after Reconstructive Breast Cancer Surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(5):636-644. DOI: 10.1089/SUR.2014.146
  40. Francis S.H., Ruberg R.L., Stevenson K.B. Independent risk factors for infection in tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:1790-1796. DOI: 10.1097/PRS.0B013E3181BF80AA
  41. Hill J.L., Wong L., Kemper P. Infectious complications associated with the use of acellular dermal matrix in implant-based bilateral breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2012;68:432-434. DOI: 10.1097/SAP.0B013E31823B6AC6
  42. Kato H., Nakagami G., Iwahira Y. Risk factors and risk scoring tool for infection during tissue expansion in tissue expander and implant breast reconstruction. *Breast J*. 2013;19:618-626. DOI: 10.1111/TBJ.12175
  43. Reish R.G., Damjanovic B., Austen W.G., Winograd J., Liao E.C., Cetrulo C.L., et al. Infection following implant-based reconstruction in 1952 consecutive breast reconstructions: salvage rates and predictors of success. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(6):1223-1230. DOI: 10.1097/PRS.0B013E31828BD377
  44. Long C., Sue G.R., Chattopadhyay A., Huis In't Veld E., Lee G.K. Critical Evaluation of Risk Factors of Infection Following 2-Stage Implant-Based Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(7):1386. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001386

45. Yamin F., Nouri A., McAuliffe P., Vasilakis V., Ganz J., Khan S., et al. Routine Postoperative Antibiotics After Tissue Expander Placement Postmastectomy Does Not Improve Outcome. *Ann Plast Surg.* 2021;87(1):28-30. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002826
46. Sarfati I., Millochou J., Meredith I., Leroy O., Parra R.V., Romano G. Salvaging the infected breast implant: results of a retrospective series of 80 consecutive cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020;73(12):2232-2238. DOI: 10.1016/J.BJPS.2020.05.042
47. Warren D.K., Peacock K.M., Nickel K.B., Fraser V.J., Olsen M.A. CDC Prevention Epicenter Program. Postdischarge prophylactic antibiotics following mastectomy with and without breast reconstruction. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43(10):1382-1388. DOI: 10.1017/ICE.2021.400
48. Phillips B.T., Bishawi M., Dagum A.B., Khan S.U., Bui D.T. A systematic review of antibiotic use and infection in breast reconstruction: what is the evidence? *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(1):1-13. DOI: 10.1097/PRS.0B013E3182729C39
49. Azouz V., Mirhaidari S., Wagner D.S. Defining Infection in Breast Reconstruction: A Literature Review. *Ann Plast Surg.* 2018;80(5):587-591. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001336
50. Corcione S., Lupia T., De Rosa F.G., et al. Skin and soft tissue infections after breast surgery. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(2):87-94. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000531
51. Barr S.P., Topps A.R., Barnes N.L. Infection prevention in breast implant surgery: a review of the surgical evidence, guidelines and a checklist. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:591-603. DOI: 10.1016/J.EJSO
52. Pittet B., Montandon D., Pittet D., et al. Infection in breast implants. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(2):94-106. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)01281-8
53. Zhang H.L., Cheng Y., Wang X.J. Breast Implant Infections: Clinical Microbiology, Early Diagnosis, and Antibiotic Treatment. *Biomed Environ Sci.* 2015;28(6):472-474. DOI: 10.3967/BES2015.068
54. Boustany A.N., Elmaraghi S., Agochukwu N., Cloyd B., Dugan A.J., Rinker B. A breast prosthesis infection update: Two-year incidence, risk factors and management at single institution. *Indian J Plast Surg.* 2018;51(1):7-14. DOI: 10.4103/IJPS.IJPS\_215\_17
55. Cohen J.B., Carroll C., Tenenbaum M.M., Myckatyn T.M. Breast Implant-Associated Infections: The Role of the National Surgical Quality Improvement Program and the Local Microbiome. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(5):921-929. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001682
56. Mesa F., Cataño S., Tuberquia O., et al. Study of Infections in Breast Augmentation Surgery with Implants in 9,691 Patients over 5 Years. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2021;9(8):3752. DOI: 10.1097/GOX.00000000000003752
57. Hu Y., Zhou X., Tong X., Chen X., Wang M. Postoperative antibiotics and infection rates after implant-based breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *Front Surg.* 2022;17:92. DOI: 10.3389/FSURG.2022.926936
58. Bartsich S., Ascherman J.A., Whittier S, Yao C.A., Rohde C. The breast: a clean-contaminated surgical site. *Aesthet Surg J.* 2011;31(7):802-806. DOI: 10.1177/1090820X11417428
59. Kataria K., Bagdia A., Srivastava A. Are Breast Surgical Operations Clean or Clean Contaminated? *Indian J Surg.* 2015;77(3):1360-1362. DOI: 10.1007/S12262-015-1252-5
60. Alam B., Akbari A.R., Alali B., Thankan E., Ekhlycy S., et al. Antibiotic prophylaxis in breast surgery: a meta-analysis to identify the optimal strategy to reduce infection rates in breast surgery. *Breast Cancer.* 2022;29(6):945-956. DOI: 10.1007/S12282-022-01387-5
61. Hu Y., Mao Z., Xu Y., et al. Comprehensive analysis of risk factors for postoperative wound infection following radical mastectomy in breast cancer patients. *Int Wound J.* 2024;21(4):14848. DOI: 10.1111/IWJ.14848
62. Degnim A.C., Throckmorton A.D., Boostrom S.Y., Boughey J.C. Surgical site infection after breast surgery: impact of 2010 CDC reporting guidelines. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(13):4099-4103. DOI: 10.1245/S10434-012-2448-6
63. Zapata-Copete J., Aguilera-Mosquera S., García-Perdomo H.A., et al. Antibiotic prophylaxis in breast reduction surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017;70(12):1689-1695. DOI: 10.1016/J.BJPS.2017.08.005
64. Lalani T. Breast Implant Infections: An Update. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(4):877-884. DOI: 10.1016/J.IDC.2018.06.007
65. Agarwal N., Agarwal S.K., Bhattacharya S., Datta S.S., Chatterjee S., Ahmed R. Antibiotic Prophylaxis for Breast Oncosurgery in a Setting With a High Prevalence of Multidrug-Resistant Bacteria: Common Sense Infection Control Measures Are More Important Than Prolonged Antibiotics. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(4):498-500. DOI: 10.1017/ICE.2017.313
66. Phillips B.T., Fourman M.S., Bishawi M., Zegers M., O'Hea B.J. Are Prophylactic Postoperative Antibiotics Necessary for Immediate Breast Reconstruction? Results of a Prospective Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Surg.* 2016;222(6):1116-1124. DOI: 10.1016/J.JAMCOLLSURG.2016.02.018
67. Olsen M.A., Lefta M., Dietz J.R., Brandt K.E., Aft R., Matthews R. Risk factors for surgical site infection after major breast operation. *J Am Coll Surg.* 2008;207(3):326-335. DOI: 10.1016/J.JAMCOLLSURG.2008.04.021
68. Xue D.Q., Qian C., Yang L., Wang X.F., et al. Risk factors for surgical site infections after breast surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(5):375-381. DOI: 10.1016/J.EJSO.2012.02.179
69. Theocharidis V., Katsaros I., Sgouromallis E., Serifis N., Boikou V., Tasigiorgos S., Kokosis G., et al. Current evidence on the role of smoking in plastic surgery elective procedures: A systematic review and meta-analysis. *J*

- Plast Reconstr Aesthet Surg. 2018;71(5):624-636. DOI: 10.1016/J.BJPS.2018.01.011
70. Szymankiewicz M., Nowikiewicz T., Biedka M. Significance of Infections in Implant Loss After Breast Reconstruction in the Course of Breast Cancer Treatment. *Pol J Microbiol.* 2019;68(3):343-351. DOI: 10.33073/PJM-2019-037
  71. Pastoriza J., McNelis J., Parsikia A., Lewis E., Ward M., Marini C.P., et al. Predictive Factors for Surgical Site Infections in Patients Undergoing Surgery for Breast Carcinoma. *Am Surg.* 2021;87(1):68-76. DOI: 10.1177/0003134820949996
  72. Baker N.F., Brown O., Hart A.M., Danko D., Stewart C.M., Thompson P.W. Preventing Infection in Implant-based Breast Reconstruction: Evaluating the Evidence for Common Practices and Standardized Protocols. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2022;10(3):4208. DOI: 10.1097/GOX.0000000000004208
  73. Li R., Ranganath B. In hospital outcomes of autologous and implant-based breast reconstruction in patients with diabetes mellitus: A population-based study of 2015-2020 national inpatient sample. *World J Surg.* 2024;48(4):903-913. DOI: 10.1002/WJS.12136
  74. Bağhaki S., Soybir G.R., Soran A. Guideline for Antimicrobial Prophylaxis in Breast Surgery. *J Breast Health.* 2014;10(2):79-82. DOI: 10.5152/TJBH.2014.1959
  75. Seng P., Bayle S., Alliez A., Romain F., Casanova D., Stein A. The microbial epidemiology of breast implant infections in a regional referral centre for plastic and reconstructive surgery in the south of France. *Int J Infect Dis.* 2015;35:62-66. DOI: 10.1016/J.IJID.2015.04.010
  76. Palubicka A., Jaworski R., Wekwejt M., Swieczko-Zurek B., Pikula M., Jaskiewicz J. Surgical Site Infection after Breast Surgery: A Retrospective Analysis of 5-Year Postoperative Data from a Single Center in Poland. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9):512. DOI: 10.3390/MEDICINA55090512
  77. Lohmeyer J.A., Jakob V.L., Keck M., Wittig K., et al. Antibiotic treatment and prophylaxis of periprosthetic infections: Evaluation of 666 consecutive breast implant removals. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021;74(7):1486-1494. DOI: 10.1016/J.BJPS.2020.11.005
  78. Schoberleitner I., Baier L., Lackner M., Zenz L.M., Coraça-Huber D.C., Ullmer W., et al. Surface Topography, Microbial Adhesion, and Immune Responses in Silicone Mammary Implant-Associated Capsular Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3163. DOI: 10.3390/IJMS25063163
  79. Feldman E.M., Kontoyiannis D.P., Sharabi S.E., Lee E., Kaufman Y., Heller L. Breast implant infections: is cefazolin enough? *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(3):779-785. DOI: 10.1097/PRS.0B013E3181E5F7FF
  80. Throckmorton A. D., Baddour L. M., Hoskin T. L., Boughey J. C., Degnim A. C. Microbiology of surgical site infections complicating breast surgery. *Surgical Infections.* 2010;11(4):355-359. DOI: 10.1089/SUR.2009.029
  81. Crawford C.B., Clay J.A., Seydel A.S., Wernberg J.A. Surgical Site Infections in Breast Surgery: The Use of Preoperative Antibiotics for Elective, Nonreconstructive Procedures. *Int J Breast Cancer.* 2016;23:92. DOI: 10.1155/2016/1645192
  82. Reish R.G., Damjanovic B., Austen W.G., Winograd J., Liao E.C., Cetrulo C.L. Infection following implant-based reconstruction in 1952 consecutive breast reconstructions: salvage rates and predictors of success. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(6):1223-1230. DOI: 10.1097/PRS.0B013E31828BD377
  83. Weichman K.E., Levine S.M., Wilson S.C., Choi M., Karp N.S. Antibiotic selection for the treatment of infectious complications of implant-based breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2013;71(2):140-143. DOI: 10.1097/SAP.0B013E3182590924
  84. Rey J.E., Gardner S.M., Cushing R.D., et al. Determinants of surgical site infection after breast biopsy. *Am J Infect Control.* 2005;33(2):126-129. DOI: 10.1016/J.AJIC.2004.05.004
  85. Franchelli S., Vassallo F., Porzio C., Mannucci M., Priano V., Schenone E., et al. Breast implant infections after surgical reconstruction in patients with breast cancer: assessment of risk factors and pathogens over extended post-operative observation. *Surg Infect (Larchmt).* 2012;13(3):154-158. DOI: 10.1089/SUR.2011.004
  86. Papanicolas L.E., Gordon D.L., Wesselingh S.L., Rogers G.B. Not Just Antibiotics: Is Cancer Chemotherapy Driving Antimicrobial Resistance? *Trends Microbiol.* 2018;26(5):393-400. DOI: 10.1016/J.TIM.2017.10.009
  87. Meunier A., Nerich V., Fagnoni-Legat C., Richard M., Mazel D., Adotevi O., et al. Enhanced emergence of antibiotic-resistant pathogenic bacteria after in vitro induction with cancer chemotherapy drugs. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(6):1572-1577. DOI: 10.1093/JAC/DKZ070
  88. Aitken S.L., Sahasrabhojane P.V., Kontoyiannis D.P., Savidge T.C. Alterations of the Oral Microbiome and Cumulative Carbapenem Exposure Are Associated With *Stenotrophomonas maltophilia* Infection in Patients With Acute Myeloid Leukemia Receiving Chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):1507-1513. DOI: 10.1093/CID/CIAA778
  89. Macadam S.A., Mehling B.M., Fanning A., Dufton J.A., Kowalewska-Grochowska K.T., Lennox P., et al. Nontuberculous mycobacterial breast implant infections. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(1):337-344. DOI: 10.1097/01.PRS.0000244924.61968.D2
  90. Washer L.L., Gutowski K. Breast implant infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(1):111-215. DOI: 10.1016/J.IDC.2011.09.003
  91. Thomas M., D'Silva J.A., Borole A.J., Chilgar R.M. Periprosthetic atypical mycobacterial infection in breast implants: a new kid on the block! *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(1):16-19. DOI: 10.1016/J.BJPS.2012.09.028
  92. Romero F.A., Powell E.A., Babady N.E., Kaltsas A., Figueroa C.J., Pulitzer M. Nontuberculous Mycobacterial Infections After Silicone Breast Implant Reconstruction Emphasize a Diversity of Infecting Mycobacteria. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):189. DOI: 10.1093/OFID/OFX189

93. Zhang R., Singh D., Parsa F.D. Review of Early Signs of Breast Implant Infection. *Aesthetic Plast Surg.* 2022;46(5):2152-2158. DOI: 10.1007/S00266-021-02702-9
94. Al-Halabi B., Viesel-Mathieu A., Shulman Z., Behr M.A., Fouda Neel O. Breast Implant Mycobacterial Infections: An Epidemiologic Review and Outcome Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(5):639-652. DOI: 10.1097/PRS.0000000000004892
95. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Edelstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2021;23(2):198-204. DOI: 10.36488/СМАС.2021.2.198-204. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В. с соавт. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021;23(2):198-204. DOI: 10.36488/стас.2021.2.198-204)
96. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic Prophylaxis in Surgery, A National Clinical Guideline. Edinburgh. 2024 Available at: [http://medicinainterna.net.pe/images/guias/GUIA\\_PARA\\_LA\\_PROFILAXIS\\_ANTIBIOTICA\\_EN\\_CIRUGIA.pdf](http://medicinainterna.net.pe/images/guias/GUIA_PARA_LA_PROFILAXIS_ANTIBIOTICA_EN_CIRUGIA.pdf). Accessed August 2024.
97. Kuhnen R.B., Sabino Neto M, Souza L.V., Ferreira L.M., Veiga D.F. Antibiotic Prophylaxis in Reduction Mammoplasty: A National Survey. *Aesthetic Plast Surg.* 2022;46(5):2124-2130. DOI: 10.1007/s00266-022-02903-w
98. The American Society of Breast Surgeons. Consensus Guideline on Preoperative Antibiotics and Surgical Site Infection in Breast Surgery; The American Society of Breast Surgeons: Columbia, MD, USA, 2017; Available at: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Preoperative-Antibiotics-and-Surgical-Site-Infection-in-Breast-Surgery.pdf>. Accessed August 2024.
99. American Society of Plastic Surgeons. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines; American Society of Plastic Surgeons: Arlington Heights, IL, USA, 2019; Available at: <https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/quality/evidence-based-clinical-practice-guidelines>. Accessed August 2024.
100. Zuzova A.P., Belkova Yu.A. Infections in the field of surgical intervention: general approaches to antibiotic prophylaxis and therapy. *Pharmateca.* 2007; 4: 67-74. Russian. (Зузова А.П., Белькова Ю.А. Инфекции области хирургического вмешательства: общие подходы к антибиотикопрофилактике и терапии. *Фарматека.* 2007;4:67-74.)
101. Estrela, Y.d.C.A., Oliveira, I.d.S., Ferreira S.B. Management of Antibiotic Prophylaxis in Mastectomy and Mammoplasty Procedures. *Med. Sci.* 2024. Available at: <https://doi.org/10.3390/ECA2023-16396>. Accessed August 2024.
102. Platt R., Zucker J.R., Zaleznik D.F., Hopkins C.C., Dellinger E.P., Karchmer A.W. Perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection following breast surgery. *J Antimicrob Chemother.* 1993;31:43-48. DOI: 10.1093/jac/31.suppl\_b.43
103. Tejirian T., DiFronzo L.A., Haigh P.I. Antibiotic prophylaxis for preventing wound infection after breast surgery: a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Surg.* 2006;203(5):729-734. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.07.013
104. Sajid M.S., Hutson K., Akhter N., Kalra L., Rapisarda I.F., Bonomi R. An updated meta-analysis on the effectiveness of preoperative prophylactic antibiotics in patients undergoing breast surgical procedures. *Breast J.* 2012;18(4):312-317. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2012.01248.x
105. Shortt R., Cooper M.J., Farrokhhyar F., Bain J., et al. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in breast reduction surgery. *Plast Surg (Oakv).* 2014;22(2):91-94. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2012.01248
106. Ariyan S., Martin J., Lal A., Cheng D., Borah G.L., Chung K.C. Antibiotic prophylaxis for preventing surgical-site infection in plastic surgery: an evidence-based consensus conference statement from the American Association of Plastic Surgeons. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(6):1723-1739. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001265
107. Guo T., Chen B., Rao F., Wu P., Liu P., Liu Z., et al. Identifying the superior antibiotic prophylaxis strategy for breast surgery: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(17):15405. DOI: 10.1097/MD.00000000000015405
108. Seretis K., Bounas N., Pappaspyrou F. Antibiotic Prophylaxis in Reduction Mammoplasty: A Network Meta-Analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2023;47(3):1009-1017. DOI: 10.1007/s00266-023-03313-2
109. Jin L., Ba T. Effect of prolonged antibiotic prophylaxis on the occurrence of surgical site wound infection after instant breast reconstruction: A meta-analysis. *Int Wound J.* 2024;21(4):14631. DOI: 10.1111/iwj.14631
110. Yakovlev S. V. High-tech perioperative immunoprophylaxis in the context of the surgical concept of Fast Track. *Anesthesiology and intensive care. Medical rehabilitation.* 2016;12(129):43-48. Russian. (Яковлев С.В. Высоко-технологичная периоперационная иммунопрофилактика в контексте хирургической концепции Fast Track. *Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология. Мед. реабилитация.* 2016;12 (129):43-48.)
111. Andreeva I.V., Stetsiouk O.U., Kozlov R.S. Antibiotic dosing in obesity: size does matter? *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2017;19(3):214-228. Russian. (Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С. Дозирование антибиотиков при ожирении: размер имеет значение? *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия.* 2017;19(3):214-228.)
112. Duell C.H., O'Sullivan D.M., Bilinskaya A., Linder K.E. Evaluation of Timing of Antimicrobial Surgical Prophylaxis on Rates of Surgical Site Infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2024.12:24. DOI: 10.1089/sur.2024.010
113. Jonge S.W., Boldingh Q.J., Koch A.H. Timing of Preoperative Antibiotic Prophylaxis and Surgical Site Infection: TAPAS, An Observational Cohort Study.

- Ann Surg. 2021;274(4):308-314. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003634
114. Avashia Y.J., Mohan R., Berhane C., Oeltjen J.C. Postoperative antibiotic prophylaxis for implant-based breast reconstruction with acellular dermal matrix. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(3):453-461. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31827c6d90
  115. Clayton J.L., Bazakas A, Lee C.N., Hultman C.S., Halvorson E.G. Once is not enough: withholding postoperative prophylactic antibiotics in prosthetic breast reconstruction is associated with an increased risk of infection. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(3):495-502. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31825dbefe
  116. Mazari F., Wattoo G.M., Kazzazi N.H., Kolar K.M., Olubowale O.O., Rogers C.E. Prophylactic antibiotic use in acellular dermal matrix-assisted implant-based breast reconstruction. *Ann R Coll Surg Engl.* 2021;103(3):186-190. DOI: 10.1308/rcsann.2020.7017
  117. Hai Y., Chong W., Lazar M.A. Extended Prophylactic Antibiotics for Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction: A Meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(1):2613. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002613
  118. Rijckx M.E.P., Klein D.O., Hommes J.E., van Mens S.P., van Kuijk S., Heuts E.M. Evidence for the use of peri- and post-operative antibiotic prophylaxis in autologous breast reconstruction: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2023;83:404-414. DOI: 10.1016/j.bjps.2023.04.038
  119. Hsieh H.H., Liu P.H., Chang C.J., Kuo Y.L., Chang T.Y. Effectiveness of extended antibiotic prophylaxis in implant-based breast reconstruction surgery: A meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2024;95:368-376. DOI: 10.1016/j.bjps.2024.04.057
  120. Gahm J., Ljung Konstantinidou A., Lagergren J., Sandelin K., Glimåker M., Johansson H. Effectiveness of Single vs Multiple Doses of Prophylactic Intravenous Antibiotics in Implant-Based Breast Reconstruction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9):223. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31583
  121. Huang N., Liu M., Yu P., Wu J. Antibiotic prophylaxis in prosthesis-based mammoplasty: a systematic review. *Int J Surg.* 2015;15:31-37. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.01.020
  122. Chidester J.R., Danci I., Lewis P., Biskup N., Kim H., Gupta S. Antibigram for Periprosthetic Infections: A Tool for Better Informed Selection of Empiric Antibiotics for Surgical Site Infections. *Ann Plast Surg.* 2016;76(3):158-161. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000803
  123. Berríos-Torres S.I., Umscheid C.A., Bratzler D.W., Leas B., Stone E.C., Kelz R.R., et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152(8):784-791. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0904
  124. Shafi H., Seah J., Purnima P., Patun T., Kam K.Q. National surgical antibiotic prophylaxis guideline in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2022;51(11):695-711. DOI: 10.47102/annals-acadmedsg.2022273
  125. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated 01/28/2021 No. 4 (as amended on 05/25/2022) "On approval of sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 "Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases" (together with "SanPiN 3.3686-21. Sanitary rules and regulations...") (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on 02/15/2021 No. 62500. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/573660140>). Russian. (Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 (ред. от 25.05.2022) «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (вместе с «СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы...») (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 N 62500 Доступно по адресу: <https://docs.cntd.ru/document/573660140>). Accessed August 2024.
  126. South Australian expert Advisory Group on Antimicrobial Resistance (SAAGAR). *Surgical Antimicrobial Prophylaxis Clinical Guideline v3.0.* ISBN: 978-1-76083-441-8. 2021. Available at: [https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/6bb523804358edbd883b9ef2cad00ab/Surgical+Prophylaxis+guideline+FINAL\\_obesity+amendment2023.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKS/PACE-6bb523804358edbd883b9ef2cad00ab-oJZW17](https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/6bb523804358edbd883b9ef2cad00ab/Surgical+Prophylaxis+guideline+FINAL_obesity+amendment2023.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKS/PACE-6bb523804358edbd883b9ef2cad00ab-oJZW17). Accessed August 2024.
  127. Dellinger E.P. Approach to the patient with postoperative fever. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, *Ann Acad Med Singap.* 2004;51(11):695-711. DOI: 10.47102/annals-acadmedsg.2022273
  128. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F., Dellinger E.P., Goldstein E.J. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):147-159. DOI: 10.1093/cid/ciu296
  129. Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Modern principles of antibacterial therapy of severe and life-threatening bacterial infections. *Pharmateca.* 2008;(4):12-17. DOI: 10.1086/519472. Russian. (Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные принципы антибактериальной терапии тяжелых и жизнеугрожающих бактериальных инфекций. *Фарматека.* 2008;4:12-17. DOI: 10.1086/519472)
  130. Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation,* 2020; 17(1):52-83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83. Russian. (Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зыря-

- нов С.К., с соавт. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум». Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020;17(1):52-83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.)
131. Portal of general information resources and open data. General characteristics of the drug Vancoter-AF. Available at: [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC). Accessed October 29, 2024. Russian. (Портал общих информационных ресурсов и открытых данных. Общая характеристика лекарственного препарата Ванкотер-АФ. Доступно по адресу: [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC). Ссылка активна на 29 октября 2024 г.)
  132. Shea K.W., Cunha B.A. Teicoplanin. *Med Clin North Am.* 1995;79(4):833-844. DOI: 10.1016/s0025-7125(16)30042-6
  133. Stetsiuk O.U., Reshedko G.K., Andreeva I.V. Linezolid: place in the therapy of infections caused by resistant gram-positive pathogens. *Pharmateka.* 2006;14(129):31-36. Russian. (Стецюк О.У., Решедько Г.К., Андреева И.В. Линезолит: место в терапии инфекций, вызванных резистентными грамположительными возбудителями. Фарматека 2006, 14 (129): 31-36.)
  134. Bradley J.D., Nelson J.D. 2024 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy, 30th Edition. 2024:384. Available at: <https://www.aap.org/2024-Nelsons-Pediatric-Antimicrobial-Therapy-30th-Edition-Paperback>. Accessed August 2024.
  135. Instructions for the medical use of the drug Zinforo. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d8f547d1-e210-455f-aa40-1e29b89d43e1&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d8f547d1-e210-455f-aa40-1e29b89d43e1&t=). Russian. (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зинфоро (Zinforo). Доступно по адресу: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d8f547d1-e210-455f-aa40-1e29b89d43e1&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d8f547d1-e210-455f-aa40-1e29b89d43e1&t=)). Accessed August 2024.
  136. Anderson D.J., Sexton D.J., Kanafani Z.A., Auten G., Kaye K.S. Severe surgical site infection in community hospitals: epidemiology, key procedures, and the changing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(9):1047-1053. DOI: 10.1086/520731
  137. Domínguez-Herrera J., López-Rojas R., Smani Y., Labrador-Herrera G., Pachón J. Efficacy of ceftaroline versus vancomycin in an experimental foreign-body and systemic infection model caused by biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(6):661-665. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.09.011
  138. Siciliano V., Passerotto R.A., Chiuchiarelli M., Leanza G.M., Ojetti V. Difficult-to-Treat Pathogens: A Review on the Management of Multidrug-Resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Life (Basel).* 2023;13(5):1126. DOI: 10.3390/life13051126
  139. Sakoulas G., Moise P.A., Casapao A.M., Nonejuie P., Olson J., Okumura C.Y., et al. Antimicrobial Salvage Therapy for Persistent *Staphylococcal* Bacteremia Using Daptomycin Plus Ceftaroline. *Clin. Ther.* 2014;36:1317-1333. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.05.061
  140. Dekhnich A.V., Zubareva N.A., Kozlov R.S., Popov D.A., Romanov A.V. Telavancin – New Antimicrobial Active Against Multiresistant Gram-Positive Pathogens. *Clinical and Microbiological Features in Questions and Answers. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2015; 17(2):127-145. Russian. (Дехнич А.В., Зубарева Н.А., Козлов Р.С., Попов Д.А., Романов А.В., Руднов В.А. Телаванцин – новый препарат, активный против полирезистентных грамположительных возбудителей. Клинические и микробиологические аспекты в вопросах и ответах. Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. 2015; 17(2):127-145.)
  141. Gander S., Kinnaird A., Finch R. Telavancin: in vitro activity against *Staphylococci* in a biofilm model. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(2):337-343. DOI: 10.1093/jac/dki198
  142. LaPlante K.L., Mermel L.A. In vitro activities of telavancin and vancomycin against biofilm-producing *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, and *Enterococcus faecalis* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7):3166-3169. DOI: 10.1128/AAC.01642-08
  143. Andreeva I.V., Stetsyuk O.U., Kozlov R.S. Tigecycline: prospects of application in clinical practice. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2010;12(2):127-145. (Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010;12(2):127-45.)
  144. Dekhnich A.V., Danilov A.I. Daptomycin: a review of pharmacological, clinical and microbiological parameters. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy,* 2010; 12:4:295-313. DOI: 10.2174/1389557511209030202. Russian. (Дехнич А.В., Данилов А.И. Даптомин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2010; 12:4: 295–313. DOI: 10.2174/1389557511209030202)
  145. Belkova J.A. Role of fusidic acid in clinical practice. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy,* 2001; 3(4):324-338. Russian. (Белькова Ю.А. Фузидовая кислота в современной клинической практике. Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. 2001; 3(4):324-338.)
  146. Franchelli S., Pesce M., Baldelli I., Marchese A., Santi P., De Maria A., et al. Analysis of clinical management of infected breast implants and of factors associated to successful breast pocket salvage in infections occurring after breast reconstruction. *Int J Infect Dis.* 2018;71:67-72. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.03.019
  147. Ota D., Fukuuchi A., Iwahira Y., Kato T., Takeuchi M.,

- Okamoto J., Nishi T. Identification of complications in mastectomy with immediate reconstruction using tissue expanders and permanent implants for breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2016;23(3):400-406. DOI: 10.1007/s12282-014-0577-4
148. Viola G.M., Selber J.C., Crosby M., Raad I.I., Butler C.E. Salvaging the Infected Breast Tissue Expander: A Standardized Multidisciplinary Approach. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(6):732. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000676
  149. Bennett S.P., Fitoussi A.D., Berry M.G., Couturaud B., Salmon R.J. Management of exposed, infected implant-based breast reconstruction and strategies for salvage. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(10):1270-1277. DOI: 10.1016/j.bjps.2011.05.009
  150. Spear S.L., Seruya M. Management of the infected or exposed breast prosthesis: a single surgeon's 15-year experience with 69 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(4):1074-1084. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181d17fff
  151. Yeo H., Lee D., Kim J.S., Eo P.S., Kim D.K. Strategy for salvaging infected breast implants: lessons from the recovery of seven consecutive patients. *Arch Plast Surg*. 2021;48(2):165-174. DOI: 10.5999/aps.2020.01578
  152. Privolnev V.V., Zubareva N.A., Karakulina E.V. Topical therapy of wound infections: antiseptics or antibiotics? *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2017; 19(2):131-138. Russian. (Привольнев В.В., Зубарева Н.А., Каракулина Е.В. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия*. 2017; 19(2):131-138.)
  153. Kuzin M.I., Kostjuchenok B.M. Wounds and wound infection. *1990;130-134*. Russian. (Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. *1990;130-134*.)
  154. Cooper M. The cytotoxic effects of commonly used topical antibacterial agents on human fibroblasts and keratinocytes. *J Trauma*. 1991;1:782-784. DOI: 10.1097/00005373-199106000-00007
  155. Fromm-Dornieden C., Rembe J.D., Schäfer N., Böhm J., Stuermer E.K. Cetylpyridinium chloride and miramistin as antiseptic substances in chronic wound management – prospects and limitations. *J Med Microbiol*. 2015;64(Pt 4):407-414. DOI: 10.1099/jmm.0.000034
  156. Ziryayov S.K. Clinical and pharmacological analysis of the application of antiseptic drugs in practical medicine. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2022;(1):10-24. DOI 10.46393/27132129\_2022\_1\_10. Russian. (Зырянов С.К. Клинико-фармакологический анализ применения антисептических препаратов в практической медицине. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2022;(1):10-24. DOI 10.46393/27132129\_2022\_1\_10.)
  157. Golub A.V., Privol'nev V.V. Topical Antibacterial Therapy For Surgical Skin And Soft Tissue Infections In Outpatient Settings: Summands Of Success. *Rany i ranevye infekcii* 2014;1(1):33-39. Russian. (Голуб А.В., Привольнев В.В. Местная антибактериальная терапия хирургических инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях: слагаемые успеха. *Раны и раневые инфекции*. 2014;1(1):33-39.)
  158. Wesgate R., Evangelista C., Atkinson R., Shepard A., Adegoke O., Maillard J.Y. Understanding the risk of emerging bacterial resistance to over the counter antibiotics in topical sore throat medicines. *J Appl Microbiol*. 2020;129(4):916-925. DOI: 10.1111/jam.14682
  159. Privol'nev V.V., Pashalova Ju.S., Rodin A.V. Topical Treatment of Wounds and Wound Infection: Results of Anonymous Surgeons Questioning. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016; 18(2):152-158. (Привольнев В.В., Пасхалова Ю.С., Родин А.В. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016; 18(2):152-158.)
  160. Bessa G.R., Quinto V.P., Machado D.C., Lipnharski C., Weber M.B. *Staphylococcus aureus* resistance to topical antimicrobials in atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):604-610. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164860
  161. Bel'kova J.A. Efficacy of Topical Combination of Bacitracin and Neomycin vs. Chloramphenicol in the Treatment of Uncomplicated Mild to Moderate Surgical Skin and Soft Tissue Infections in Adult Out-patients. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;15(2):131-142. Russian. (Белькова Ю.А. Эффективность и безопасность местного использования комбинации бацитрацина и неомицина в сравнении с хлорамфениколом в терапии неосложненных хирургических ИКМТ у взрослых амбулаторных пациентов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(2):131-142.)