



*М.В. Беркут¹, Э.М. Мамижев¹, Т.Ю. Галунова¹,
А.В. Новик^{1,2}, Д.И. Румянцева¹, А.К. Носов¹*

Клиническое исследование: мультицентровое исследование по использованию превентивной антибиотикотерапии при цистэктомии в условиях раннего послеоперационного восстановления (исследование MACS)

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Рак мочевого пузыря (РМП) занимает десятое место в структуре онкологической заболеваемости в мире, ежегодно регистрируется 573 000 новых случаев этого заболевания и 213 000 случаев смертей. «Золотым стандартом» лечения РМП остается радикальная цистэктомия (РЦЭ), ассоциированная с высоким уровнем развития периоперационных и отдаленных осложнений.

Цель исследования. Оценить риск развития инфекционных осложнений в период 30-90 дней после РЦЭ в хирургическом стационаре, работающем по протоколу раннего послеоперационного восстановления пациента (ERAS) при различных режимах антибиотикопрофилактики.

Материалы и методы. MACS-исследование является проспективным рандомизированным многоцентровым исследованием третьей фазы, оценивающим роль пролонгированной антибиотикопрофилактики. Пациенты, удовлетворяющие критерии включения и подписавшие информированное согласие, получают оперативное лечение по одной из выбранной методик в локальном центре: лапароскопическая или робот-ассистированная РЦЭ с уродеривацией. Рандомизация будет происходить 1:1 в две группы лечения: в группу А (контроль) стандартной антибиотикопрофилактики в течение 24 часов и в группе В пролонгированной профилактики в течение 120 часов. Число пациентов, необходимое для включения в исследование, составляет 92 человек (+ 10 % заложено с условием выбывания в момент скрининга). Статистическая ошибка первого типа составляет 5 %, ошибка второго типа — 20 %.

Результаты. В настоящий момент клиническое исследование прошло фазу инициации в

двух клинических центрах, набор пациентов продолжается до декабря 2023 г.

Заключение. Результаты исследования станут данные о частоте возникновения инфекционных осложнений со стороны верхних мочевыводящих путей и со стороны хирургического вмешательства в онкоурологических стационарах России, в которых активно применяются компоненты протокола ERAS.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; антибиотикопрофилактика; цистэктомия; уродеривация; карбопенемазы; протокол ERAS

Для цитирования: Беркут М.В., Мамижев Э.М., Галунова Т.Ю., Новик А.В., Румянцева Д.И., Носов А.К. Клиническое исследование: мультицентровое исследование по использованию превентивной антибиотикотерапии при цистэктомии в условиях раннего послеоперационного восстановления (исследование MACS). Вопросы онкологии. 2023;69(3):415-421. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-415-421

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает десятое место в структуре онкологической заболеваемости в мире, ежегодно регистрируется 573 000 новых случаев этого заболевания и 213 000 случаев смертей [1]. «Золотым стандартом» лечения РМП остается радикальная цистэктомия (РЦЭ), ассоциированная с высоким уровнем развития периоперационных и отдаленных осложнений [2]. В современной онкоурологической практике радикальная цистэктомия (РЦЭ) с различными вариантами уродеривации является основным методом лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (МНИРМП) крайне высокого риска прогрессирования и неметастатического мышечно-инвазивного РМП (МИРМП) [3].

РЦЭ с деривацией мочи в сегмент кишечного тракта сопряжена с достаточно высоким уровнем развития периоперационных и отдаленных осложнений, среди которых лидирующее место занимают события, связанные с нарушениями желудочно-кишечного тракта, инфекцией мочевыводящих путей (ИМВП) или хирургической раны [4, 5, 6, 7]. Вариантом решения этой проблемы, с одной стороны, может стать внедрение протокола раннего послеоперационного восстановления (ERAS), с другой, использование эффективной антибиотикопрофилактики (АП) [8].

Риск развития ИМВП в 30-дневный послеоперационный период, по данным крупного исследования М. Hemelrijk и соавт. (анализ 5136 операций), составляет 63–67 % [9]. Симптоматические ИМВП могут спровоцировать более серьезные осложнения, вплоть до развития сепсиса или септического шока (48,5 %), и ассоциированы с более высокой частотой повторных госпитализаций (33,3 %) [10]. В России в своей работе В.А. Атдуев и др. (2019) предложили изменить подходы и рассматривать РЦЭ не как «условно контаминированную операцию», а в качестве «высоко-контаминированного хирургического вмешательства». В качестве обоснования подобного подхода авторы установили связь интраоперационного инфицирования брюшной полости с развитием пареза кишечника, инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде (OR 3,4; 95 % CI:1,742–6,637, $p < 0,001$) [11]. Полученные данные ставят под сомнение современный выбор антибактериальных препаратов (АБП), режим и продолжительность введения АБП только в течение 24 ч после РЦЭ [12].

В рамках предшествующего данной работе Российского многоцентрового исследования, посвященного анализу эффективности протокола ERAS при РЦЭ (всего выполнено 134 операции) установлено, что, несмотря на различную частоту применения пунктов протокола ERAS между включенными клиниками, результативность РЦЭ была сопоставима по осложнениям, летальности, времени пребывания в стационаре. Однако результаты одно- и многофакторного анализов продемонстрировали, что отсутствие стандартизированной антибактериальной профилактики (RR 0.44, χ^2 0.0151), наличие ишемической болезни сердца в анамнезе (RR 1.47, χ^2 0.0247) и возраст пациентов старше 75 лет (RR 2.66, χ^2 0.053) служат основными предикторами увеличения частоты осложнений в 90-дневном послеоперационном периоде [13, 14]. По данным одного из последних систематических обзоров М. Peerbocus и соавт. (2021), было установлено, что до 40 % подобных исследований (5/15 исследований) по оценке хи-

рургических результатов протокола ERAS вовсе не включали АП [15].

Указанные выше факты подчеркивают необходимость проспективного исследования эффективности режимов АП при РЦЭ. Поэтому целью настоящего исследования является оценка риска развития инфекционных осложнений в период 30–90 дней после РЦЭ в хирургическом стационаре, работающем по протоколу ERAS при сравнении стандартного 24-часового и 120-часового (продолженного режим) режимов АП.

Материал и методы

MACS-trial является проспективным рандомизированным многоцентровым исследованием третьей фазы, оценивающим роль пролонгированной антибиотикопрофилактики (120 ч) в качестве меры снижения частоты развития инфекционных послеоперационных осложнений (инфекции мочевыводящих путей, инфекции области хирургического вмешательства, сепсиса и т. п.) в период 30–90 дней после РЦЭ в хирургическом стационаре, работающем по протоколу ERAS, при сравнении со стандартным 24-часовым режимом АП. Работа получила одобрение Локального этического комитета № 1/129 от 28.04.2022.

Расчет статистической выборки осуществлен на основе литературной оценки частоты развития инфекционных осложнений в период 30–90 дней — 63 % (RR₁ = 0,63). Ожидаемое снижение риска развития осложнений в группе В составит 32 % (RR₂ = 0,32). Расчёты выполнены в электронном калькуляторе, где число пациентов, необходимое для включения в исследование, составляет 92 (+ 10 % заложено с условием выбывания в момент скрининга) [16, 17]. Статистическая ошибка первого типа составляет 5 %, ошибка второго типа — 20 %.

Критерии включения и исключения опубликованы на сайте ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT05392634. В данное исследование могут быть включены участники мужского и женского полов с морфологически подтвержденным диагнозом уротелиального рака мочевого пузыря МНИРМП (сT₁N₀M₀) высокого риска прогрессирования после предшествующей БЦЖ терапии или очень высокого риска прогрессирования, а также пациенты с подтвержденным МИРМП (мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (сT₂₋₄N_xM₀₋₁)). В качестве дополнительных критериев включения будут использованы следующие пункты:

- мужчина или женщина в возрасте по крайней мере 18 лет включительно на момент подписания формы информированного согласия;
- приемлемый уровень соматического статуса пациента ECOG>2 (используется шкала для оценки статуса ECOG);
- пациенту запланировано и получено согласие на выполнение РЦЭ с одним из типов уродеривации (ортопическая илеоцистопластика с формированием J- или U-образный резервуары; гетеротопическое замещение в модификации Mainz-I или Bricker);
- определены лабораторные параметры адекватной функции внутренних органов;
- в локальном хирургическом стационаре используется протокол раннего послеоперационного восстановления пациента (протокол ERAS, ратифицированный Российским обществом хирургов в 2016 г.).

Участник исследования должен быть исключен из протокола, если выявлен как минимум один критерий:

- у пациента выявлены тяжелые или неконтролируемые сопутствующие хронические заболевания, острые

заболевания или любые состояния, которые, по мнению врача, препятствуют проведению процедур исследования;

- неудовлетворительное общее состояние (ECOG > 2);
- отказ пациента выполнять процедуры исследования или отказ пациента от продолжения участия в исследовании;

- развитие заболеваний или состояний, препятствующих продолжению участия пациента в исследовании;
- выбран тип уродеривации в непрерывный кишечник (уретеросигмостомия, операция Mainz-pouch II);
- наличие индивидуальной непереносимости антибактериальных препаратов, используемых в протоколе исследования (меропенем, цефутоксим или амоксицилин);
- наличие двух и более критериев синдрома системной воспалительной реакции (СВР) на момент госпитализации пациента в стационар (оценка данных факторов за три-семь дней до рандомизации): температура ≥ 38 °C или ≤ 36 °C; частота сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 90 /мин; частота дыхания < 20 /мин или гипервентиляция (PaCO₂ ≤ 32 мм рт. ст.); лейкоциты крови $> 12 \cdot 10^9$ /л, или $< 4 \cdot 10^9$ /л, или незрелых форм > 10 %;
- неадекватная функция костного мозга, печени, почек, выявленная по данным лабораторных анализов, взятых за 10–14 дней до операции.

Выбор первичных и вторичных конечных целей осуществлен в соответствии с рекомендациями Проекта по борьбе с бактериальной резистентностью в Европе (COMBACTE) [18]. Первичные конечные точки исследования:

1. оценить частоту развития инфекционных осложнений в период 30–90 дней после РЦЭ в хирургическом стационаре, работающем по протоколу ERAS при сравнении стандартного 24-часового режима АП в сравнении с пролонгированным режимом на 120 ч (*event rate*);
2. оценить время до развития событий, представляющих клинический интерес (инфекционных осложнений) в период 30–90 дней после РЦЭ в хирургическом стационаре, работающем по протоколу ERAS (*even-free survival*).

Вторичные конечные точки исследования:

1. исследовать динамику биомаркеров системного воспалительного ответа: С-реактивный протеин (СРБ), системный иммунно-воспалительный индекс (SSI), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (PLR), лимфоцитарно-моноцитарный индекс (LMR);
2. установить вероятность возникновения приобретенных карбапенемаз на фоне пролонгированной антибиотикопрофилактики препаратом антибиотикорезерва меропенемом (*emergence of resistant*).

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения и подписавшие информированное согласие, получают оперативное лечение по одной из выбранных методик в локаль-

ном центре: лапароскопическая или робот-ассистированная РЦЭ с уродеривацией. Стратифицированная рандомизация будет происходить в соотношении 1:1 в две группы лечения: стандартной 24-часовой АП (группа А) и пролонгированной 120-часовой АП (группа В) [19]. Стратификация пациентов осуществляется по двум критериям: 1) по факту проведения неоадьювантной терапии (цисплатин-содержащая химиотерапия, ффффиммунотерапия, таргетная терапия или любые комбинации); 2) а в соответствии с вариантом уродеривации (ортопическая; гетеротопическая пластика).

В группе А назначение АБП выполняется в соответствии с действующими инструкциями по АП для лечебно-профилактических учреждений [12]. В данной группе пациентов АБП вводят внутривенно однократно за 30–60 мин до разреза кожи. При продолжительности операции более четырех часов или интраоперационной кровопотере более 1,5 литров показано интраоперационное введение дополнительной дозы препарата. Длительность АП составляет не более 24 ч для данной группы. Продление терапии в данной группе не допускается. В группе В назначение АП осуществляется в пролонгированном режиме в течении 120 ч синтетическим антибиотиком из группы карбапенемов для внутривенного введения — меропенемом (см. табл. 1).

В обеих группах будут осуществлены посев мочи на микрофлору, определение чувствительности к антимикробным препаратам, интраоперационно до разреза кожи и введения антимикробного препарата (БП₁). Повторно посев мочи на микрофлору будет выполнен в момент удаления мочеточниковых интубаторов, нефростом или уретрального катетера (БП₂). Дополнительно разрешено выполнять посев патологического отделяемого в случае наступления события, представляющего клинический интерес, в течение 30–90 дней с момента оперативного вмешательства (БП₃). Это подробно отражено в схеме дизайна исследования (рис. 1). Контроль динамики биомаркеров системного воспалительного ответа будет осуществлен за счет забора центральной венозной крови на первые, третьи и девятые сутки после РЦЭ.

Обсуждение

РМП занимает десятое место в мире по частоте встречаемости данной патологии [1]. В 2021 г. в Российской Федерации по данным Национального Канцер-регистра впервые в жизни выявлено 580 415 новых случаев ЗНО, из которых на долю РМП приходится 14 857 случаев (2,56 %) [20]. Используемый вариант

Таблица 1. Перечень препаратов, допустимых для АБП

№	Препарат (международная непатентованная номенклатура)	Разовая доза	Способ введения	Повторная доза (во время операции)
Группа А				
1.	Цефутоксим	1,5 г	в/в медленно струйно В случае использования у пациентов с массой тела более 90 кг цефутоксима вводится его двойная доза	0,75
2.	Амоксициллин/клавулановая кислота	1,2 г	в/в медленно	1,2 г
Группа В				
3.	Меропенем	1 г каждые 8 ч	в/в медленно струйно *Коррекция дозы не требуется у больных с печеночной недостаточностью, пожилых пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 50 мл/мин). **При клиренсе креатинина от 30 до 50 мл/мин доза препарата 0,5 г каждые 12 ч	1г

хирургического лечения уротелиального рака — радикальная цистэктомия, может приводить к осложнениям, среди которых выделяются три основные группы: 1) послеоперационные осложнения, связанные с физическим статусом пациента и его сопутствующими заболеваниями; 2) осложнения, связанные непосредственно с удалением мочевого пузыря и соседних органов; 3) осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, связанные с использованием того или иного сегмента кишечника для последующего отведения мочи [4, 5].

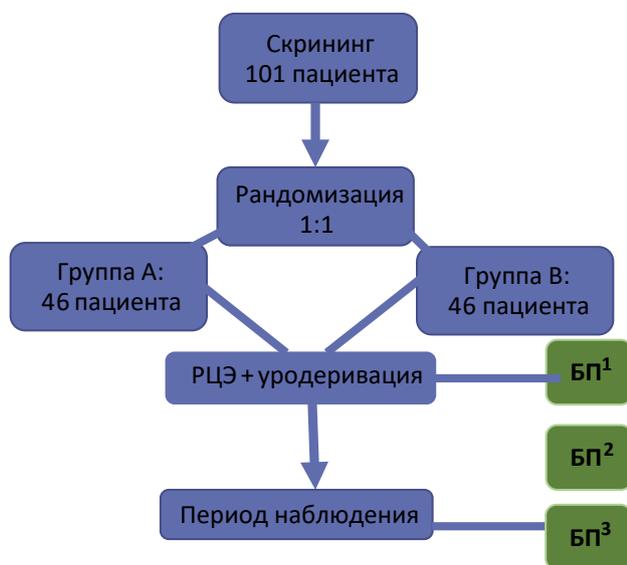


Рис. 1. Дизайн исследования

При патентном поиске было выявлено множество локальных протоколов АП как способа профилактики инфекционных послеоперационных осложнений. Ведущие урологические сообщества — Европейская Ассоциация урологов (EAU), Американская Ассоциация урологов (AUA) — отмечают три базовых принципа АП при РЦЭ: 1) парентеральное введение антибактериального препарата должно быть выполнено не более, чем за один час до момента разреза; 2) отсутствие разработанной комбинации АБП, поэтому на практике регламентировано использование цефалоспоринов 2–3 поколений или защищенных пенициллинов в течение 24 ч; 3) отсутствует перечень АБП для работы в условиях протокола ERAS, поэтому в хирургических стационарах возможно использовать локальные рекомендации [21]. Поэтому поиск оптимального варианта АП представляет собой практический интерес для выявления и детального изучения факторов риска ранних послеоперационных осложнений.

В ретроспективной работе J. Ross (2021) отмечено, что выбор АП чаще основан на предпочтениях хирурга, антибиотикограмме лечебно-

го учреждения, где выполнялась операция, или локальной действующей клинической практике по ведению пациентов. В указанной работе назначение антибиотиков варьировалось между схемой цефазолин/метронидазол и комбинацией из трех антибиотиков ампициллин/ципрофлоксацин/метронидазол. Согласно мультивариантному анализу назначение варианта АП не влияло на частоту развития инфекционных осложнений (HR = 0,99; 95 % ДИ 0,50–1,99), на повышение риска развития хирургической раневой инфекции у пациентов с высоким индексом массы тела, выраженным риском анестезиологического пособия. Однако, в случае интраоперационной гемотрансфузии или формирования ортотопического мочевого резервуара было отмечено значимое снижение рисков хирургической раневой инфекции на 28 % (HR = 0,72; 95 % ДИ 0,39–1,33) [21]. Выявленные данные подчеркивают правильность выбора стратификационного фактора — варианта уродеривации мочи на гетероили ортотопическую илеоцистопластику.

При подборе препарата для антибиотикопрофилактики важным составляющим является микробиологическое исследование отделяемого по дренажам из брюшной полости (перитонеальный экссудат), а в случае кишечной пластики при цистэктомии — исследование биопленки мочеточниковых интубаторов в момент их удаления из кишечного резервуара. По данным А.М. Беляева и соавт. (2013), микрофлора, высеваемая из отделяемого по дренажам из брюшной полости и малого таза на третьи сутки после операции, становится в дальнейшем основной причиной инфекционных осложнений, что требует ее идентификации с определением чувствительности к антибактериальным препаратам [22]. В связи с этим оправдана установленная кратность забора бактериологического материала в данной работе: интраоперационно, сразу после удаления мочеточниковых интубаторов или уретрального катетера или при наступлении инфекционного осложнения.

Altobelli и соавт. (2017) указывает, что наиболее частой причиной ИМВП у пациентов, повторно госпитализированных в течение первых 90 дней после РЦЭ, являются энтерококки (до 60 % клинических ситуаций). Важно отметить, что показатели повторной госпитализации оставались стабильными (27 % против 30 %) вне зависимости от применения протокола ERAS. Однако была отмечена более высокая частота инфекций мочевыводящих путей при повторной госпитализации в подгруппе пациентов после ERAS (p = 0,037) [23], что подчеркивает актуальность настоящего исследования для хирургических стационаров, работающих по данному протоколу.

Одним из рисков исследования MACS может стать развитие устойчивости к АБП в группе Б — меропенему. Тем не менее, данные работы В.А. Атдуева (2019) демонстрируют в экспериментальной группе ($n = 32$) эффективность карбопенемов, а также в виде резкого снижения частоты осложнений 3–4 степеней (не выявлено ни одного случая) и отсутствия потребности в смене антибиотика из-за его клинической неэффективности (смена АБП в группе защищенных пенициллинов составила 40,2 %, для фторхинолонов третьего поколения — 32,2 %) [11]. Поэтому оценка вероятности возникновения приобретенных карбапенемаз может предоставить существенную информацию о роли пролонгированной АП при формировании устойчивых назокомиальных штаммов [24].

Дополнительным риском настоящего исследования может стать скорость набора пациентов с учетом выбранных критериев включения. Предполагается, что набор запланированных для рандомизации 92 пациентов продлится в течение 15 мес. с допущением, что подготовительный период составит до трех мес. На основании этих допущений предполагается, что требуемое количество событий event-rate составит 44 случая (в группе А — не менее 15 событий; в группе В — не менее 29 событий) и будет достигнуто через 18 мес. с момента рандомизации первого пациента (от 01.05.2022).

Заключение

Результатом исследования MACS может стать информация о частоте ответа на стандартную и пролонгированную антибиотикопрофилактику в виде частоты развития инфекционных осложнений в период 30–90 дней в онкоурологических стационарах России, в которых активно применяются компоненты протокола ERAS. В качестве косвенных маркеров эффективности выбранного режима будут использованы биомаркеры системного воспалительного ответа. Дополнительно планируется изучить распространение клинически значимых приобретенных карбапенемаз среди отдельных видов грамотрицательных неферментирующих бактерий и энтеробактерий. Проведение мультицентрового проспективного набора пациентов и апробация исследования позволят сформулировать практические предложения для действующих клинических рекомендаций по ведению пациентов с диагнозом «рак мочевого пузыря» на территории Российской Федерации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование было поддержано совместным грантом Фонда поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд) и Российского сообщества клинической онкологии (договор № 3/2022 от 26.05.2022).

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi:10.3322/caac.21660.
2. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol.* 2010;184(3):990-4; quiz 1235. doi:10.1016/j.juro.2010.05.037.
3. Даренков С.П., Кривобородов Г.Г., Котов С.В. Осложнения радикальной цистэктомии с орто- и гетеротопической кишечной пластикой (обзор литературы). *Вестник РГМУ.* 2013;(4):49–53 [Darenkov SP, Krivoborodov GG, Kotov SV. Complications of radical cystectomy with ortho- and heterotopic intestinal plastic (literature review). *Vestnik RSMU.* 2013;(4):49–53 (In Russ.)].
4. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 2010;57(6):983-1001. doi:10.1016/j.eururo.2010.02.024.
5. Носов А.К., Рева С.А., Джалилов И.Б., Петров С.Б. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой и видеоассистированной операции. *Онкоурология.* 2015;11(3):71–78 [Nosov AK, Reva SA, Dzhaliylov IB, Petrov SB. Radical cystectomy for bladder cancer: comparison of early surgical complications during laparoscopic, open-access, and video-assisted surgery. *Oncourology.* 2015;11(3):71–78 (In Russ.)]. doi:10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78.
6. Clark JY, Raman JD. Urinary tract infection after radical cystectomy: a vexing problem despite prophylactic antibiotics. *Transl Androl Urol.* 2019;8(S5):S510–3. doi:10.21037/tau.2019.07.07.
7. Clifford TG, Katebian B, Van Horn CM, et al. Urinary tract infections following radical cystectomy and urinary diversion: a review of 1133 patients. *World J Urol.* 2018;36(5):775-781. doi:10.1007/s00345-018-2181-2.
8. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(4):250-78; quiz 279-80. doi:10.1086/501620.
9. van Hemelrijck M, Thorstenson A, Smith P, et al. Risk of in-hospital complications after radical cystectomy for urinary bladder carcinoma: population-based follow-up study of 7608 patients. *BJU Int.* 2013;112(8):1113-20. doi:10.1111/bju.12239.
10. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol.* 2021;79(1):82-104. doi:10.1016/j.eururo.2020.03.055.
11. Атдуев В.А., Гасраталиев В.Э., Ледяев Д.С., и др. Предикторы послеоперационных осложнений радикальной цистэктомии. *Онкология, Журнал им. П.А. Герцена.*

- 2019;8v(5):348–357 [Atduev VA, Gasrataliev VE, Ledyayev DS, et al. Predictors for postoperative complications from radical cystectomy. *Oncology, Journal im. P.A. Herzen*. 2019;8(5):348–57 (In Russ.)]. doi:10.17116/onkolog20198051348.
12. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства/ Клинические рекомендации под редакцией Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б., Жедаева М.В., Зубарева Н.А., Зуева Л.П., и [др.]. Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018:72 [Prevention of infections in the surgical field. *Clinical guidelines edited by Brico NI, Bozhkova SA, Brusina EB, Zhedaeva MV, Zubareva NA, Zueva LP, et al. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzhie*; 2018:72 (In Russ.)].
 13. Котов С.В., Хачатрян А.Л., Котова Д.П., и др. Анализ результатов применения протокола eras в реальной клинической практике при радикальной цистэктомии (первое проспективное мультицентровое исследование в России). *Урология*. 2019;30(6):60–6 [Kotov SV, Khachatryan AL, Kotova DP, et al. Analysis of the results of ERAS protocol in real-life clinical practice after radical cystectomy (the first prospective multicenter study in Russia). *Urologia*. 2019;30(6):60–6 (In Russ.)]. doi:10.18565/urology.2019.6.60-66.
 14. Котов С.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И., и др. Сравнительный анализ применения протокола ускоренного восстановления (ERAS) при радикальной цистэктомии. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2020;12(2):78–83 [Kotov SV, Khachatryan AL, Guspanov RI, et al. Comparative analysis of the usage ERAS protocol after radical cystectomy. *Experimental and Clinical Urology*, 2020;12(2):78–83 (In Russ.)]. doi:10.29188/2222-8543-2020-12-2-78-83.
 15. Peerbocus M, Wang ZJ. Enhanced recovery after surgery and radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Res Rep Urol*. 2021;13:535-547. doi:10.2147/RRU.S307385.
 16. Designing clinical research: an epidemiologic approach. 4th edition. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013;75.
 17. Fleiss JL, Tytun A, Ury HK. A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions. *Biometrics*. 1980;36(2):343-6.
 18. Timsit JF, de Kraker MEA, Sommer H, et al. Appropriate endpoints for evaluation of new antibiotic therapies for severe infections: a perspective from COMBACTE's STAT-Net. *Intensive Care Med*. 2017;43(7):1002-1012. doi:10.1007/s00134-017-4802-4.
 19. Недогода С.В., Петров В.И. Рандомизированные контролируемые клинические исследования (продолжение). *Справочник поликлинического врача*. 2011;(2):4–9 [Nedogoda SV, Petrov VI. Randomized controlled clinical trials (continued). *Handbook of a polyclinic doctor*. 2011;(2):4–9 (In Russ.)].
 20. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:239 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Ed. by AD Kaprina, VV Starinsky, AO Shakhzadova. M.: MSROI P.A. Gertsen, FSBI «NMRC of Radiology» MH of Russia. 2022:239 (In Russ.)].
 21. Ross JPY, Breau RH, Vigil H, et al. Association between radical cystectomy prophylactic antimicrobial regimen and postoperative infection. *Can Urol Assoc J*. 2021;15(12):644-51. doi:10.5489/cuaj.7158.
 22. Беляев А.М., Белоусова Т.А., Раскин Г.А., Галунова Т.Ю. Прогностические факторы и ранняя диагностика послеоперационных инфекционных осложнений у больных колоректальным раком. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2013;(14):440–454 [Belyaev AM, Belousova TA, Raskin GA, Galunova TYu. Prognostic factors and early diagnosis of postoperative infectious complications in patients with colorectal cancer. *Medline.ru. Russian Biomedical Journal*. 2013;(14):440–454 (In Russ.)].
 23. Altobelli E, Buscarini M, Gill HS, et al. Readmission rate and causes at 90-day after radical cystectomy in patients on early recovery after surgery protocol. *Bladder Cancer*. 2017;3(1):51-56. doi:10.3233/BLC-160061.
 24. Тапальский Д.В., Осипов В.А., Жаворонок С.В. Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции. *Медицинский журнал*. 2012;(2):10–5 [Tapalsky DV, Osipov VA. Carbapenemases of gram-negative pathogens: spread and methods of detection. *Medical journal*. 2012;(2):10–5 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 09.01.2023
 Прошла рецензирование 28.03.2023
 Принята в печать 20.04.2023

*M.V. Berkut¹, E.M. Mamizhev¹, T.Y. Galunova¹,
 A.V. Novik^{1,2}, D.I. Rumyantseva¹, A.K. Nosov¹*

Clinical trial: multivalent preventive antibiotics with cystectomy within enhanced recovery after surgery (MACS)

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Introduction. Bladder cancer (BC) ranks 10th in the structure of oncological morbidity worldwide, with 573,000 incidence and 213,000 mortality cases registered annually. Radical cystectomy (RC) remains the “gold standard” treatment for bladder cancer, but it is associated with a high level of perioperative and postoperative complications.

Aim. To assess the risk of developing infectious complications under different antibiotic prophylaxis regimens in 30–90 days period after RC in a surgical ward that operates according to the early recovery after surgery (ERAS) protocol.

Materials and methods. The MACS trial is a prospective, randomized, multicenter, phase III trial evaluating the role of prolonged antibiotic prophylaxis. Patients who meet the inclusion criteria and provide informed consent undergo surgical treatment using one of the selected methods at the local center: laparoscopic or robot-assisted radical cystectomy with urinary diversion. Randomization will occur in a 1:1 ratio into two treatment groups: group A (control) with standard antibiotic prophylaxis for 24 hours and group B with prolonged prophylaxis for 120 hours. The required number of patients to be included in the study is 92 (+10 % is taken into account for screening failures). The type I error is 5 %, and the type II error is 20 %.

Results. Currently, the clinical trial has completed the initiation phase in two clinical centers, and patient recruitment continues until December 2023.

Conclusion. The study results will provide data on the incidence of infectious complications from the upper urinary tract and from from surgical site in uro-oncology hospitals in Russia, where components of the ERAS protocol are actively used.

Keywords: bladder cancer; antibiotic prophylaxis; cystectomy; urinary diversion; carbapenemase; ERAS protocol

For citation: Berkut MV, Mamizhev EM, Galunova TY, Novik AV, Rumyantseva DI, Nosov AK. Clinical trial: multicentric preventive antibiotics with cystectomy within enhanced recovery after surgery (MACS). *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):415–421. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-415-421

Сведения об авторах

Беркут Мария Владимировна, канд. мед. наук, врач-онколог отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; 197858, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>, berkutv91@gmail.com.

Мамижеев Эльдар Мухамедович, канд. мед. наук, врач-онколог отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197858, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6883-777X>; mamijev@mail.ru.

Галунова Татьяна Юрьевна, врач клинической лабораторной диагностики, врач-бактериолог, заведующая отделением лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197858, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4588-6496>, galunova91@mail.ru.

Новик Алексей Викторович, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197858, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>.

Румянцова Дарья Игоревна, аспирант научного отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197858, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8067-9150>, shinigamirdi@gmail.com.

Носов Александр Константинович, д-р мед. наук, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197858, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/00000-0003-3850-7109>, nakuro@yandex.ru.

Berkut Mariya Vladimirovna, MD, PhD (Med.), Oncologist, Department of Oncourology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint-Petersburg, 197858, Russia, email: berkutv91@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>.

Mamizhev Eldar Mukhamedovich, MD, PhD (Med.), Oncologist, Department of Oncourology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint-Petersburg, 197858, Russia, email: mamijev@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6883-777X>.

Galunova Tatyana Yurievna, MD, Clinical laboratory diagnostician, Bacteriologist, Head of Laboratory Diagnostics Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint-Petersburg, 197858, Russia, email: galunova91@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4588-6496>.

Novik Aleksei Viktorovich, MD, DSc (Med.), Senior Researcher, Research Division of Oncoimmunology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Associate Professor of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint-Petersburg, 197858, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>.

Rumyantseva Daria Igorevna, Post-graduate student, Research Division of General Oncology and Urology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint-Petersburg, 197858, Russia, email: shinigamirdi@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8067-9150>.

Nosov Alexander Konstantinovich, MD, DSc (Med.), Head of the Department of Oncourology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint-Petersburg, 197858, Russia, email: nakuro@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/00000-0003-3850-7109>.