

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Свободный доступ

Исследование «случай-контроль» факторов риска инфекционного мастита у кормящих женщин в Испании

Pilar Mediano, Leónides Fernández, Juan M Rodríguez и María Marín*

Аннотация

Актуальность: Целью данного исследования было выявление потенциальных факторов, предрасполагающих к развитию инфекционного мастита у человека.

Методы: Мы провели исследование «случай-контроль» среди кормящих женщин; в исследуемую группу вошло 368 случаев (женщин с маститом), а размер контрольной составлял 148. Данные собирались с помощью анкеты, разработанной для получения ретроспективной информации о нескольких факторах, связанных с анамнезом матери и ребенка; различных аспектах беременности, родов и послеродового периода; а также способов грудного вскармливания, которые могли бы способствовать развитию мастита. Для оценки связи между маститом и этими факторами применялся двухфакторный анализ и модель многофакторной логистической регрессии.

Результаты: Переменными, значимо и независимо связанными с маститом, были трещины сосков ($P < 0,0001$), пероральный прием антибиотиков во время лактации ($P < 0,0001$), молокоотсосы ($P < 0,0001$), местное применение противогрибковых препаратов во время лактации ($P = 0,0009$), мастит в предшествующие периоды лактации ($P = 0,0014$), появление грудного молока более чем через 24 ч после родов ($P = 0,0016$), семейный анамнез мастита ($P = 0,0028$), разделение матери и ребенка более чем на 24 ч ($P = 0,0027$), крем на сосках ($P = 0,0228$) и инфекция горла ($P = 0,0224$).

Выводы: Были выявлены значимые факторы, связанные с повышенным риском инфекционного мастита. Эти сведения помогут практикующим врачам дать соответствующие рекомендации касательно модифицируемых факторов риска, таких как применение молокоотсосов или неподходящих препаратов. Также они смогут еще до родов определять женщин, у которых имеется повышенный риск развития мастита – к примеру, имеющих отягощенный по маститу семейный анамнез – и разрабатывать стратегии предотвращения этого состояния.

Ключевые слова: грудное вскармливание, инфекционный мастит, факторы риска, общественное здоровье, эпидемиология

* Контакт: mlmarin@vet.ucm.es

Отделение питания, броматологии и пищевых технологий Мадридского университета Комплутенсе, 28040 Мадрид, Испания

Актуальность

Инфекционный мастит – это распространенное состояние, поражающее до 33 % женщин в период лактации, хотя частота его возникновения и может быть недооценена ввиду различий в выявлении случаев и сообщении о них [1-4]. Однако, как уже отмечалось [5], в большинстве исследований не сообщается о реальной частоте возникновения мастита, в связи с чем необходимо определить временной промежуток для сбора данных и знать размер популяции, подверженной риску, в данном случае – кормящих матерей. С одной стороны, термин «инфекционный мастит» применяется лишь в острых случаях как с местными (покраснение молочной железы, нагрубание и боль), так и с системными симптомами; однако, случаи подострого мастита, характеризующегося лишь местными симптомами и снижением выделения молока, освещены недостаточно. С другой стороны, культуральное исследование женского молока производится редко, а потому нет стандартизированных процедур взятия и анализа [6].

(ЛОГОТИП)
BioMed Central

© 2014 Медиано и соавт.; лицензиат «BioMed Central Ltd.» Данная статья находится в свободном доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons «С указанием авторства» (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), предусматривающей неограниченное использование, распространение и воспроизведение в любой среде при условии надлежащего цитирования оригинальной работы.

Лактационный мастит является одной из основных медицинских причин преждевременного прекращения лактации ввиду боли, дискомфорта или неверного совета медицинского работника [7,8]. Поскольку грудное вскармливание оказывает целый ряд положительных эффектов на здоровье матери и ребенка [9-11], мастит представляет собой актуальную проблему общественного здоровья [6,12]. Были проведены несколько эпидемиологических исследований с целью оценки частоты и потенциальных факторов риска инфекционного лактационного мастита [1,3,7,13-15]. Среди факторов риска, предположительно имеющих сильную связь с маститом – мастит в предшествующем послеродовом периоде, трещины или болезненность сосков, применение мазей, неверные способы кормления и антибиотикотерапия в околородовый период [1,4,13-15].

Последнее Национальное исследование здоровья в Испании (2011-2012) показало, что приблизительная распространенность исключительно (смешанного) грудного вскармливания составила 66,2 (72,4) %; 53,6 (66,6) % и 28,5 (46,9) % в сроки 6 недель, 3 и 6 месяцев после родов, соответственно [16]. С другой стороны, Испания набирает 24 балла из 36 в *Карте оценки политики в отношении грудного вскармливания в развитых странах*, опубликованной недавно [17] в соответствии с законами об отпусках по беременности и родам и правом на ежедневные перерывы на кормление. Помимо этого, за последнее десятилетие выросло число медицинских центров с благоприятными условиями для грудного вскармливания, а также групп поддержки грудного вскармливания. Однако, несмотря на возобновление интереса к грудному вскармливанию и женскому молоку, лактационный мастит остается недостаточно изученной медицинским сообществом проблемой, в том числе и в Испании. В *Рекомендациях по грудному вскармливанию Комитета по лактации Ассоциации педиатров Испании* [18] мастит даже не упоминается как распространенное состояние и одна из основных медицинских причин преждевременного прекращения лактации.

В этом исследовании в испанской популяции был оценен широкий ряд факторов риска. Мы рассмотрели некоторые факторы риска из литературных источников, а также те, которые не учитывались в предшествующих исследованиях. Насколько нам известно, это первое крупное эпидемиологическое исследование, посвященное факторам риска инфекционного мастита у кормящих женщин в испанской популяции.

Методы

Отбор участников

Исследуемую группу случаев (n = 368) в этом ретроспективном исследовании «случай-контроль» составляли женщины, отвечавшие на вопросы анкеты о факторах риска мастита, отобранные из 1 080 кормящих женщин с клиническими симптомами инфекционного мастита, посетивших нашу лабораторию с сентября 2009 года по июнь 2011 года для сдачи образцов грудного молока с целью изучения микробиологии мастита у человека.

Они направлялись в нашу лабораторию консультантами по лактации и акушерками, посещавшими различные медицинские центры в Испании; во всех случаях отмечались местные (покраснение молочной железы, боль и нагрубание) и системные симптомы (лихорадка или симптомы гриппоподобного состояния) или лишь местные симптомы (боль, нагрубание, снижение выделения молока). Пациентки с синдромом Рейно, абсцессами молочной железы или любыми другими патологиями молочной железы исключались из исследования. Диагноз мастита подтверждался культуральным исследованием молока, посев которого производился на агар Байрда-Паркера (селективная среда для выделения стафилококков) и колумбийский кровяной агар для выделения стрептококков, стафилококков, коринебактерий и других связанных бактерий. Глюкозо-желчный агар с кристаллвиолетом и нейтральным красным использовался для выделения энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий с целью подтверждения того, что образцы молока не были контаминированы. Чашки инкубировали при 37°C в течение 48 ч; для подтверждения диагноза мастита были установлены следующие микробиологические критерии: *Staphylococcus aureus* >150 КОЕ/мл, коагулаза-отрицательные стафилококки (преимущественно *Staphylococcus epidermidis*) >1 000 КОЕ/мл и зеленящие стрептококки (преимущественно *Streptococcus mitis* и *Streptococcus salivarius*) >1 000 КОЕ/мл [19].

Также акушеров и консультантов по лактации просили отбирать здоровых кормящих женщин без клинических симптомов мастита в текущем периоде лактации для формирования контрольной группы. Для подтверждения отсутствия мастита в контрольной группе также производился сбор образцов грудного молока для культурального исследования на тех же

средах. Микробиота молочной железы в контрольной группе характеризовалась присутствием относительно гетерогенной популяции в умеренной концентрации ($<1\ 000$ КОЕ/мл) и $< 10^3$ лейкоцитов в мл молока. Женщины, участвовавшие в этом исследовании, давали информированное согласие с протоколом, одобренным этическим комитетом Клинического госпиталя Сан Карлос (Мадрид, Испания).

Исследуемых женщин и женщин в контрольной популяции (все с доношенными беременностями и здоровыми детьми) просили ответить на прекодированные и открытые вопросы анкеты с целью сбора ретроспективных данных о демографических характеристиках, анамнезе матери и ребенка, различных аспектах беременности, родов и послеродового периода, а также способов кормления (таблица 1, 2, 3 и 4). На вопросы анкеты ответили и сдали их 368 женщин из 1 080 исследуемых (34 %) и 148 из 256 в контрольной популяции (58 %).

Статистический анализ

Непрерывные переменные были представлены в виде средних, а для категориальных переменных рассчитывались 95 %-ные доверительные интервалы (95 % ДИ) и процентные значения. Сравнение непрерывных и категориальных переменных в контрольной и исследуемой группах производилось с помощью t-теста Стьюдента и теста хи-квадрат соответственно; отмечались любые статистически значимые различия. В соответствующих случаях применялся точный критерий Фишера. Для сравнения воздействия в каждой из групп было рассчитано отношение шансов (ОШ), связанное с каждым потенциальным фактором риска или защиты от мастита, и 95 % ДИ. Значение $P < 0,05$ было принято статистически значимым в этом исследовании.

Связь между риском мастита и семьюдесятью восемью переменными вначале оценивалась посредством двухфакторного анализа. Для анализа силы связи между маститом и потенциальными факторами риска большая часть факторов, статистически значимых по результатам двухфакторного анализа (при уровне значимости $P < 0,05$ (тридцать четыре переменные)), использовалась в многофакторной логистической регрессионной модели, полученной методом наибольшего правдоподобия (процедура «LOGISTIC» в программе «SAS»). Переменные по одной включались в многофакторную модель посредством пошаговой процедуры с добавлением предиктора с наибольшей статистикой вклада. Переменные, которые были значимы согласно статистике Вальда при $P < 0,05$, были включены в итоговую модель. Для избранных переменных в многофакторной логистической регрессионной модели рассчитывались скорректированное ОШ (СОШ) и 95 % ДИ. Адекватность многофакторной модели оценивалась посредством теста Хосмера-Лемешоу и площади под ROC-кривой.

Таблица 1 Анамнез женщин, участвовавших в исследовании

Переменные	Случай, n* (%)	Контроль, n* (%)	ОШ	95 % ДИ	Значение P
Группа крови					
A	158 (44,13)	74 (52,11)	Референтное		0,369
B	28 (7,82)	12 (8,45)	1,09	0,53-2,27	
AB	19 (5,31)	5 (3,52)	1,78	0,64-4,95	
O	153 (42,74)	51 (35,92)	1,41	0,92-2,14	
Резус-фактор					
Положительный	275 (78,13)	121 (85,82)	Референтное		0,052
Отрицательный	77 (21,88)	20 (14,18)	1,69	0,99-2,90	
Мастит в семье					
Нет	191 (62,01)	120 (83,92)	Референтное		$< 0,001$
Да	117 (37,99)	23 (16,08)	3,20	1,93-5,28	
Мастит в предшествующие периоды лактации					
Нет	53 (48,62)	54 (87,10)	Референтное		$< 0,001$
Да	56 (51,38)	8 (12,90)	7,13	3,10-16,39	
Рак молочной железы в семье					
Нет	265 (74,44)	99 (68,28)	Референтное		0,161
Да	91 (25,56)	46 (31,72)	0,74	0,48-1,13	
Операции на молочной железе					
Нет	341 (94,99)	141 (97,24)	Референтное		0,378
Да	18 (5,01)	4 (2,76)	1,86	0,62-5,60	
Заболевание желудочно-кишечного тракта					
Нет	267 (74,17)	113 (76,87)	Референтное		0,524
Да	93 (25,83)	34 (23,13)	1,16	0,74-1,82	

Инфекция мочевыводящих путей					
Нет	286 (78,36)	128 (86,49)	Референтное		0,035
Да	79 (21,64)	20 (13,51)	1,77	1,04-3,01	
Кандидоз влагалища					
Нет	279 (76,23)	127 (85,81)	Референтное		0,016
Да	87 (23,77)	21 (14,19)	1,89	1,12-3,17	
Глазная инфекция					
Нет	335 (91,78)	139 (93,92)	Референтное		0,408
Да	30 (8,22)	9 (6,08)	1,38	0,64-2,99	
Ушная инфекция					
Нет	350 (95,89)	145 (97,97)	Референтное		0,370
Да	15 (4,11)	3 (2,03)	2,07	0,59-7,26	
Инфекция губ или носа					
Нет	285 (77,87)	125 (84,46)	Референтное		0,092
Да	81 (22,13)	23 (15,54)	1,54	0,93-2,57	
Инфекция горла					
Нет	258 (70,88)	126 (85,71)	Референтное		< 0,001
Да	106 (29,12)	21 (14,29)	2,47	1,47-4,12	
Инфекция кожи					
Нет	301 (82,47)	137 (92,57)	Референтное		0,003
Да	64 (17,53)	11 (7,43)	2,65	1,35-5,18	
Аллергии					
Нет	250 (68,31)	106 (71,62)	Референтное		0,461
Да	116 (31,69)	42 (28,38)	1,17	0,77-1,78	
Аутоиммунное заболевание					
Нет	352 (96,17)	146 (98,65)	Референтное		0,237
Да	14 (3,83)	2 (1,35)	2,90	0,65-12,94	
Астма					
Нет	347 (94,81)	140 (94,59)	Референтное		0,922
Да	19 (5,19)	8 (5,41)	0,96	0,41 -2,24	
Анемия					
Нет	305 (83,33)	135 (91,84)	Референтное		0,013
Да	61 (16,67)	12 (8,16)	2,25	1,17-4,32	
Гестационный диабет					
Нет	342 (93,96)	139 (93,92)	Референтное		0,987
Да	22 (6,04)	9 (6,08)	0,99	0,45-2,21	
Заболевание щитовидной железы					
Нет	335 (91,78)	133 (89,86)	Референтное		0,487
Да	30 (8,22)	15 (10,14)	0,79	0,41-1,52	
Курение					
Нет	291 (80,17)	116 (78,38)	Референтное		0,649
Да	72 (19,83)	32 (21,62)	0,90	0,56-1,43	
Эпизодическое употребление алкоголя					
Нет	195 (54,17)	84 (57,14)	Референтное		0,541
Да	165 (45,83)	63 (42,86)	1,13	0,77-1,66	

Исследуемой и контрольной группам было предложено сообщить о каком-либо из этих состояний, возникших в срок от 6 месяцев до беременности до родов. *ОШ*, отношение шансов; *ДИ*, доверительный интервал.

*Число случаев варьирует ввиду отсутствия данных.

**Данные первородящих женщин были исключены из этого анализа.

Для этих анализов использовалось программное обеспечение «Statgraphics Centurion XVI» (16.1.03) («StatPoint Technologies, Inc.», Уоррентон, Виргиния, США) и «SAS» версии 9.2 («SAS Institute, Inc.», Кэри, Северная Каролина, США).

Результаты

В исследование были включены 368 женщин с маститом и 148 здоровых женщин (контрольная группа), ответивших на вопросы анкеты, разработанной для сбора ретроспективной информации о различных факторах, которые могут играть роль в развитии мастита.

Говоря о демографических характеристиках следует отметить, что между исследуемой и контрольной группами не было значимых различий в отношении среднего возраста на момент последних родов (исследуемая: 33,7 года, 95 % ДИ: 33,01-34,19; контрольная: 33,6 года, 95 % ДИ: 33,32-34,12; $P = 0,756$), массы новорожденных (исследуемая: 3,3 кг, 95 % ДИ: 3,28-3,35; контрольная: 3,32 года, 95 % ДИ: 3,27-3,38; $P = 0,786$) и роста новорожденных (исследуемая: 49,83 см, 95 % ДИ: 49,64-50,02; контрольная: 50,17 см, 95 % ДИ: 49,87-50,46; $P = 0,186$). Однако

имелись значимые различия ($P < 0,001$) в среднем возрасте ребенка на момент заполнения анкеты (исследуемая: 3,35 месяца, 95 % ДИ: 2,91-3,79; контрольная: 6,68 месяца, 95 % ДИ: 5,93-7,42). Двухфакторный анализ качественных переменных, которые могут быть связаны с маститом, представлен в таблицах 1, 2, 3 и 4, где результаты представлены в процентном выражении, ОШ и 95 % ДИ.

Таблица 2 Анамнез вскармливаемых детей, участвовавших в исследовании

Переменные	Случаи, <i>n</i> * (%)	Контроль, <i>n</i> * (%)	ОШ	95 % ДИ	Значение <i>P</i>
Пол					
Женский	157 (42,90)	78 (52,70)	Референтное		
Мужской	209 (57,10)	70 (47,30)	1,48	1,01-2,18	0,043
Группа крови					
A	104 (39,69)	51 (48,11)	Референтное		
B	29 (11,07)	4 (3,77)	3,56	1,19-10,66	0,011
AB	16 (6,11)	1 (0,94)	7,85	1,01-60,82	
O	113 (43,13)	50 (47,17)	1,11	0,69-1,78	
Резус-фактор					
Положительный	240 (91,60)	100 (94,34)	Референтное		
Отрицательный	22 (8,40)	6 (5,66)	1,53	0,60-3,88	0,370
Оценка по шкале Апгар					
< 9	26 (7,60)	3 (2,26)	Референтное		
> 9	316 (92,40)	130 (97,74)	0,28	0,08-0,94	0,049
Желтуха					
Нет	244 (67,22)	109 (74,15)	Референтное		
Да	119 (32,78)	38 (25,85)	1,40	0,91-2,15	0,125
Гипогликемия					
Нет	357 (97,01)	143 (96,62)	Референтное		
Да	11 (2,99)	5 (3,38)	0,88	0,30-2,58	0,818
Экзема					
Нет	347 (94,29)	141 (95,27)	Референтное		
Да	21 (5,71)	7 (4,73)	1,22	0,51 -2,93	0,658
Кандидоз					
Нет	328 (89,13)	143 (96,62)	Референтное		
Да	40 (10,87)	5 (3,38)	3,49	1,35-9,02	0,006
Микрогнатия/Ретрогнатия					
Нет	355 (96,47)	147 (99,32)	Референтное		
Да	13 (3,53)	1 (0,68)	5,38	0,70-41,52	0,132
Анкилоглоссия					
Нет	255 (71,63)	134 (90,54)	Референтное		
Да	101 (28,37)	14 (9,46)	3,79	2,09-6,89	< 0,001
Ребенок госпитализирован после рождения					
Нет	323 (90,73)	134 (96,40)	Референтное		
Да	33 (9,27)	5 (3,60)	2,74	1,05-7,16	0,033

ОШ, отношение шансов; ДИ, доверительный интервал.

*Число случаев варьирует ввиду отсутствия данных.

Факторы, связанные с анамнезом женщин, участвовавших в этом исследовании, представлены в таблице 1. В сравнении с контролем семейный анамнез мастита (ОШ: 3,20) или мастит в предшествующие периоды лактации (ОШ: 7,13) имели сильную связь с повышенным риском мастита. Между исследуемыми пациентами и контрольной группой не было значимых различий в отношении группы крови, резус-принадлежности, семейного анамнеза рака молочной железы, хирургических вмешательств на молочной железе или наличия заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Женщины с маститом с большей вероятностью сообщали об инфекциях мочевыводящих путей (ОШ: 1,77), кандидозе влагалища (ОШ: 1,89), инфекциях горла (ОШ: 2,47) и инфекциях кожи (ОШ: 2,65), чем женщины в контрольной группе. Помимо этого, в исследуемой группе значительно чаще, чем в контрольной, сообщали об анемии (ОШ: 2,25). Значимых различий между обеими группами в отношении курения и употребления алкоголя выявлено не было.

Таблица 3 Характеристики беременности, родов и послеродового периода участниц исследования

Переменные	Случаи, <i>n</i> * (%)	Контроль, <i>n</i> * (%)	ОШ	95 % ДИ	Значение <i>P</i>
------------	------------------------	--------------------------	----	---------	-------------------

Угроза прерывания беременности					
Нет	308 (85,08)	135 (91,22)	Референтное		0,063
Да	54 (14,92)	13 (8,78)	1,82	0,96-3,45	
Боль в молочных железах или сосках во время беременности					
Нет	249 (70,94)	117 (80,14)	Референтное		0,034
Да	102 (29,06)	29 (19,86)	1,65	1,04-2,64	
Антибиотикотерапия во время беременности					
Нет	271 (77,87)	122 (82,43)	Референтное		0,252
Да	77 (22,13)	26 (17,57)	1,33	0,81-2,18	
Применение противогрибковых препаратов во время беременности					
Нет	317 (89,30)	138 (93,24)	Референтное		0,170
Да	38 (10,70)	10 (6,76)	1,65	0,80-3,41	
Применение анальгетиков во время беременности					
Нет	233 (64,36)	105 (71,43)	Референтное		0,126
Да	129 (35,64)	42 (28,57)	1,38	0,91-2,10	
Положительный тест на стрептококков группы В					
Нет	278 (79,89)	115 (80,99)	Референтное		0,781
Да	70 (20,11)	27 (19,01)	1,07	0,65-1,76	
Возраст на момент последних родов					
< 25	5 (1,37)	5 (3,45)	Референтное		0,305
25-35	242 (66,12)	95 (65,52)	2,55	0,72-9,00	
> 35	119 (32,51)	45 (31,03)	2,64	0,73-9,57	
Первородящая/Повторнородящая					
Повторнородящая	113 (30,87)	62 (42,18)	Референтное		0,015
Первородящая	253 (69,13)	85 (57,82)	1,63	1,10-2,43	
Место родов					
Частная клиника	118 (33,71)	25 (17,01)	Референтное		0,021
Государственная больница	224 (64,00)	113 (76,87)	0,42	0,26-0,68	
Дом	8 (2,29)	9 (6,12)	0,19	0,07-0,54	
Тип родов					
Влагалищные	267 (76,95)	125 (85,03)	Референтное		0,042
Кесарево сечение	80 (23,05)	22 (14,97)	1,70	1,01-2,86	
Антибиотикотерапия во время родов					
Нет	201 (57,59)	100 (67,57)	Референтное		0,038
Да	148 (42,41)	48 (32,43)	1,53	1,02-2,30	
Эпидуральная анальгезия во время родов					
Нет	73 (20,17)	48 (32,43)	Референтное		0,003
Да	289 (79,83)	100 (67,57)	1,90	1,24-2,92	
Первый контакт с ребенком					
Сразу	243 (66,21)	114 (77,51)	Референтное		0,019
10-60 мин	78 (21,25)	25 (17,01)	1,46	0,89-2,42	
> 60 мин	46 (12,53)	8 (5,44)	2,70	1,23-5,90	
Разделение ребенка и матери более чем на 24 ч					
Нет	330 (89,92)	144 (97,30)	Референтное		0,009
Да	37 (10,08)	4 (2,70)	4,04	1,41-11,53	

ОШ, отношение шансов; ДИ, доверительный интервал.

*Число случаев варьирует ввиду отсутствия данных.

Некоторые факторы, связанные с анамнезом ребенка, представлены в таблице 2. Женщины с маститом значительно чаще сообщали о группе крови В у детей, чем женщины в контрольной группе (ОШ: 3,56). Различий, связанных с резус-фактором, обнаружено не было. Однако, отмечалось едва значимое различие в отношении пола детей – так, мальчики чаще рождались в исследуемой группе (ОШ: 1,48). Было установлено, что оценка по шкале Апгар > 9 являлась минимально значимым защитным фактором (ОШ: 0,28).

Не отмечалось значимых различий в отношении желтухи, гипогликемии, экземы, микрогнатии или ретрогнатии, однако у матерей с маститом значительно больше детей страдало от кандидоза ротовой полости (ОШ: 3,49). В группе мастита значительно чаще сообщалось об анкилоглоссии у детей (ОШ: 3,79) и госпитализации детей после рождения (ОШ: 2,74).

Характеристики беременности, родов и послеродового периода представлены в таблице 3. Статистически значимых различий в отношении угрозы прерывания беременности между исследуемой и контрольной группой не было. Напротив, боль в молочной железе или сосках во время беременности значительно чаще отмечалась у женщин с маститом (ОШ: 1,65).

Статистически значимых различий в отношении применения антибиотиков, противогрибковых препаратов и анальгетиков во время беременности между исследуемой и контрольной группой не было. Однако, антибиотикотерапия (ОШ: 1,53) и эпидуральная анальгезия (ОШ: 1,90) в родах

значительно чаще применялись у женщин, сообщавших о мастите. Значимых различий, связанных с возрастом на момент родов, не было, однако первородящие женщины значительно чаще встречались в группе мастита (69,13 %), нежели в контрольной группе (57,82 %).

Также отмечались значимые различия между исследуемой и контрольной группой в отношении места и типа родоразрешения. Роды в государственной больнице (ОШ: 0,42) имели значимый защитный эффект в сравнении с родами в частной клинике, а частота кесарева сечения у женщин в группе мастита была значимо выше (23,05 %), чем в контрольной группе (14,97 %).

О контакте с ребенком сразу после рождения с большей вероятностью сообщали в контрольной группе (77,51 %), а не в исследуемой (66,21 %); в группе мастита чаще (12,53 %), чем в контрольной группе (5,44 %), сообщали о том, что первый контакт с ребенком произошел более чем через один час после рождения. Был отмечен повышенный риск мастита при разделении ребенка и матери более чем на 24 ч (ОШ: 4,04).

Характеристики и способы грудного вскармливания представлены в таблице 4. В контрольной группе первое кормление производилось сразу после рождения значительно чаще, чем в исследуемой (83,56 и 71,58 % соответственно). Исключительно грудное вскармливание (ОШ: 0,32) и вскармливание близнецов или одновременное кормление двух детей (ОШ: 0,26) также чаще встречались в контрольной группе. Женщины, чьи дети испытывали проблемы с захватом, в 2,7 раза чаще сообщали о мастите (ОШ: 2,68); схожие результаты были получены и в случае задержки появления молока на несколько дней (ОШ: 2,77). Недостаток молока (ОШ: 3,19) или его избыток (ОШ: 1,54) также значительно чаще описывались женщинами, страдавшими от мастита.

Женщины с маститом с большей вероятностью использовали больше позиций для кормления (39,61 %), чем женщины в контрольной группе (27,78 %), что, впрочем, могло быть следствием боли во время кормления. Помимо этого, кормление длительностью более 45 минут было значимо связано с маститом (ОШ: 4,77).

Применение сосок, искусственное вскармливание или использование накладок для сосков, что могло повлиять на кормление в некоторых ситуациях, значительно чаще встречалось в исследуемой группе (приблизительно в 1,6 раза (ОШ: 1,58), 4,1 раза (ОШ: 4,10) и 4,4 раза (ОШ: 4,36) чаще соответственно). Число женщин в контрольной группе, сообщавших о плоских или втянутых сосках, было недостаточным для точного описания связи между этим состоянием и риском мастита. Среди других факторов, имевших сильную связь с маститом – использование кремов (ОШ: 3,39) и отсосов (ОШ: 3,47).

Женщин просили оценить трещины сосков по 5-балльной шкале – от 1 (нет трещин сосков) до 5 (сильные трещины сосков). О трещинах сосков с оценкой от 3 до 5 чаще сообщали женщины с маститом (особенно о сильных трещинах) (ОШ: 7,03).

Применение пероральных антибиотиков (ОШ: 4,58) и местных противогрибковых (ОШ: 2,67) препаратов имело значимую связь с маститом. Также между исследуемой и контрольной группами отмечались значимые различия в применении анальгетиков (ОШ: 1,94) и нестероидных противовоспалительных средств (ОШ: 2,82). Значимых различий в отношении применения пероральных кортикостероидов получено не было, поскольку в анализируемой выборке их принимали слишком мало.

Таблица 4 Характеристики и способы грудного вскармливания у женщин, участвовавших в данном исследовании

Переменные	Случай, n* (%)	Контроль, n* (%)	ОШ	95 % ДИ	Значение P
Первое кормление после рождения					
Не сразу	104 (28,42)	24 (16,44)	Референтное		0,005
Сразу	262 (71,58)	122 (83,56)	0,50	0,30-0,81	
Проблемы с захватом соска вначале					
Нет	250 (67,93)	125 (85,03)	Референтное		< 0,001
Да	118 (32,07)	22 (14,97)	2,68	1,62-4,44	
Время до появления молока					
Часы	50 (13,77)	42 (29,17)	Референтное		< 0,001
Один день	66 (18,18)	27 (18,75)	2,05	1,12-3,77	
Несколько дней	247 (68,04)	75 (52,08)	2,77	1,70-4,49	
Количество грудного молока					
Норма	185 (50,27)	94 (63,95)	Референтное		0,006
Избыток	139 (37,77)	48 (31,29)	1,54	1,01-2,33	

Недостаток	44 (11,96)	7 (4,76)	3,19	1,39-7,36	
Типы грудного вскармливания					
Смешанное	272 (75,35)	14 (9,52)	Референтное		< 0,001
Исключительное	89 (24,65)	133 (90,48)	0,32	0,18-0,59	
Вскармливание близнецов/Одновременное кормление двух детей					
Нет	349 (96,41)	126 (87,50)	Референтное		< 0,001
Да	13 (3,59)	18 (12,50)	0,26	0,12-0,55	
Позиции кормления					
1	48 (13,30)	22 (15,28)	1,05	0,60-1,86	0,043
2	170 (47,09)	82 (56,94)	Референтное		
3	143 (39,61)	40 (27,78)	1,72	1,11-2,67	
Длительность кормления					
5-15 мин	71 (26,59)	36 (41,38)	Референтное		< 0,001
15-30 мин	112 (41,95)	38 (43,68)	1,49	0,87-2,58	
30-45 мин	37 (13,86)	8 (9,20)	2,35	0,99-5,56	
> 45 мин	47 (17,60)	5 (5,75)	4,77	1,74-13,03	
Время с начала вскармливания					
< 2 недель	31 (8,59)	3 (2,59)	Референтное		< 0,001
2-4 недели	61 (16,90)	8 (6,90)	0,74	0,18-2,98	
1-3 месяца	161 (44,60)	22 (18,97)	0,71	0,20-2,51	
3-6 месяцев	52 (14,40)	51 (43,97)	0,10	0,03-0,34	
6-12 месяцев	30 (8,31)	15 (12,93)	0,19	0,05-0,74	
> 12 месяцев	26 (7,20)	17 (14,66)	0,15	0,04-0,56	
Предпочтение молочной железы					
Нет	233 (64,19)	104 (71,23)	Референтное		0,129
Да	130 (35,81)	42 (28,77)	1,38	0,91-2,10	
Последующие кормления начинаются с той же молочной железы					
Нет	331 (92,72)	137 (93,84)	Референтное		0,655
Да	26 (7,28)	9 (6,16)	1,20	0,55-2,62	
Одна или две железы при каждом кормлении					
1	138 (43,13)	54 (40,30)	Референтное		0,578
2	182 (56,88)	80 (59,70)	0,89	0,59-1,34	
Ребенок пропускает одно кормление					
Нет	274 (96,14)	117 (99,15)	Референтное		0,195
Да	11 (3,86)	1 (0,85)	4,70	0,60-36,80	
Соска					
Нет	235 (66,38)	112 (75,68)	Референтное		0,040
Да	119 (33,62)	36 (24,32)	1,58	1,02-2,44	
Накладки для сосков					
Нет	291 (82,20)	141 (95,27)	Референтное		< 0,001
Да	63 (17,80)	7 (4,73)	4,36	1,95-9,77	
Искусственное вскармливание					
Нет	260 (73,45)	136 (91,89)	Референтное		< 0,001
Да	94 (26,55)	12 (8,11)	4,10	2,17-7,74	
Плоские или втянутые соски					
Нет	323 (91,24)	147 (99,32)	Референтное		0,002
Да	31 (8,76)	1 (0,68)	14,11	1,91-104,34	
Крем на сосках					
Нет	171 (47,63)	108 (75,52)	Референтное		< 0,001
Да	188 (52,37)	35 (24,48)	3,39	2,20-5,24	
Молокоотсосы					
Нет	143 (39,29)	101 (69,18)	Референтное		< 0,001
Да	221 (60,71)	45 (30,82)	3,47	2,30-5,22	
Прокладки для груди					
Нет	116 (32,77)	56 (38,89)	Референтное		0,193
Да	238 (67,23)	88 (61,11)	1,31	0,87-1,95	
Ношение бюстгалтера					
Днем и ночью	170 (48,99)	72 (54,96)	Референтное		0,244
Только днем	177 (51,01)	59 (45,04)	1,27	0,85-1,90	
Трещины сосков (1-5)**					
1	73 (19,84)	77 (52,03)	Референтное		< 0,001
2	42 (11,41)	26 (17,57)	1,70	0,95-3,06	
3	50 (13,59)	12 (8,11)	4,39	2,17-8,91	
4	43 (11,68)	9 (6,08)	5,04	2,30-11,07	

5	160 (43,48)	24 (16,22)	7,03	4,02-12,01	
Антибиотикотерапия в период лактации					
Нет	207 (56,71)	126 (85,71)	Референтное		< 0,001
Да	158 (43,29)	21 (14,29)	4,58	2,76-7,60	
Применение противогрибковых препаратов в период лактации					
Нет	280 (76,71)	132 (89,80)	Референтное		< 0,001
Да	85 (23,29)	15 (10,20)	2,67	1,49-4,80	
Применение анальгетиков в период лактации					
Нет	217 (58,97)	109 (73,65)	Референтное		< 0,001
Да	151 (41,03)	39 (26,35)	1,94	1,28-2,96	
Нестероидные противовоспалительные средства					
Нет	218 (59,24)	119 (80,41)	Референтное		< 0,001
Да	150 (40,76)	29 (19,59)	2,82	1,79-4,45	
Кортикостероиды					
Нет	355 (96,47)	146 (98,65)	Референтное		0,297
Да	13 (3,53)	2 (1,35)	2,67	0,60-11,99	

ОШ, отношение шансов; ДИ, доверительный интервал.

*Число случаев варьирует ввиду отсутствия данных.

**Трещины сосков оценивались от 1 (нет трещин) до 5 (сильные трещины).

Все статистически значимые переменные, связанные с анамнезом матери (таблица 1) и характеристиками беременности, родов и послеродового периода (таблица 2) были включены в многофакторную логистическую регрессионную модель. Однако, 8 переменных со значением $P < 0,05$ были исключены из многофакторного анализа по ряду причин. Относительно анамнеза детей (таблица 2) не были включены следующие факторы: пол и оценка по шкале Апгар (едва значимое различие), группа крови (малый размер выборки в контрольной группе), анкилоглоссия (состояние, недооцененное в контрольной группе) и госпитализация детей после рождения, поскольку в этом случае все они отделялись от матери более чем на 24 ч, а этот фактор был включен в многофакторный анализ. Из характеристик и способов грудного вскармливания (таблица 4) не были включены следующие переменные: позиции кормления (явно связанные с болью у женщин с маститом), плоские или втянутые соски (малый размер выборки в контрольной группе) и длительность кормления.

СОШ, 95 % ДИ и значения P многофакторной логистической регрессионной модели, определенные пошагово, представлены в таблице 5. После коррекции с учетом потенциально коррелирующих ковариат факторами, значимо и независимо связанными с маститом, были семейный анамнез мастита (СОШ: 2,28), мастит в предшествующие периоды лактации (СОШ: 3,91) и инфекция горла (СОШ: 2,05) в анамнезе матери. Разделение матери и ребенка более чем на 24 ч после рождения повышало риск мастита примерно в 6 раз (СОШ: 6,40). Относительно грудного вскармливания, переменными, имевшими наиболее значимую и независимую связь с маститом, были возраст ребенка (СОШ: 0,92), появление грудного молока более чем через 24 ч после родов (СОШ: 2,26), трещины сосков (СОШ: 1,43) и использование кремов (СОШ: 1,91), молокоотсосов (СОШ: 2,78), пероральных антибиотиков (СОШ: 5,38) и местных противогрибковых препаратов (СОШ: 3,81).

По результатам испытания на адекватность Хосмера-Лемешоу хи-квадрат составил 7,32 ($P = 0,503$), а площадь под ROC-кривой 0,870 (95 % ДИ = 0,835-0,904), что означает надлежащую адекватность и коррекцию модели.

Таблица 5 Факторы риска мастита согласно многофакторному логистическому регрессионному анализу

Переменные	Скорректированное ОШ	95 % ДИ	Значение P
Трещины сосков	1,43	1,23-1,67	< 0,0001
Антибиотикотерапия в период лактации	5,38	2,85-10,14	< 0,0001
Возраст ребенка	0,92	0,87-0,96	< 0,0001
Молокоотсосы	2,78	1,68-4,58	< 0,0001
Применение противогрибковых препаратов в период лактации	3,81	1,35-10,76	0,0009
Мастит в предшествующие периоды лактации	3,91	1,60-9,56	0,0014
Появление грудного молока более чем через 24 ч	2,26	1,24-4,12	0,0016

Мастит в семье	2,28	1,26-4,13	0,0028
Разделение ребенка и матери более чем на 24 ч	6,40	1,77-23,18	0,0027
Крем на сосках	1,91	1,13-3,24	0,0228
Инфекция горла	2,05	1,10-3,80	0,0224

ОШ, отношение шансов; *ДИ*, доверительный интервал.

В анализ были включены следующие переменные: возраст ребенка; мастит в семье и в предшествующие периоды лактации; инфекции мочевыводящих путей, горла и кожи; кандидоз влагалища; анемия; кандидоз ротовой полости; боль в молочной железе или сосках во время беременности; число родов; место и тип родоразрешения; антибиотикотерапия и анальгезия в родах; первый контакт с ребенком; разделение ребенка и матери более чем на 24 ч; первое кормление после рождения; проблемы с захватом соска вначале; время до появления молока; количество молока; смешанное или исключительно грудное вскармливание; вскармливание двух детей; время с начала вскармливания; соска; накладки для сосков; искусственное вскармливание; крем на сосках; молокоотсосы; трещины сосков; применение антибиотиков, противогрибковых препаратов, анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств в период лактации.

Обсуждение

Целью этого исследования «случай-контроль» было выявление факторов, связанных с маститом, включая потенциальный риск или защитные факторы. Среди них, разделение ребенка и матери более чем на 24 ч после рождения ввиду госпитализации или по любой другой причине повышало риск мастита. Это подчеркивает особое значение первых часов послеродового периода для установления контакта между матерью и ребенком. Среди других аспектов беременности, родов и послеродового периода кесарево сечение и антибиотикотерапия в родах, также как и эпидуральная анальгезия, чаще встречались у матерей с маститом, хотя эти факторы и не были включены в итоговую модель, полученную после многофакторного анализа. Имеет место отрицательная связь между кесаревым сечением и грудным вскармливанием, поскольку послеоперационные мероприятия приводят к отсрочке лактации, нарушают контакт матери и ребенка и могут приводить к проблемам с сосанием у ребенка [20]. Антибиотикотерапия в околородовом периоде оказалась сильным фактором риска мастита, поскольку она индуцирует отбор антибиотикорезистентных бактерий в молочной железе и элиминацию потенциальных конкурентов [21, 22]. Антибиотики также влияют на микрофлору влагалища и кишечника матери [22] и развитие кишечной микрофлоры ребенка [23]. Связь между эпидуральной анальгезией в родах и проблемами с грудным вскармливанием также обсуждалась [24-26], но однозначных выводов сделано не было, и необходимы дальнейшие исследования.

Другим значимым фактором, связанным с маститом, было применение антибиотиков в период лактации. Фактически, активное применение антибиотиков широкого спектра приводит к повышению уровня резистентности среди агентов, вызывающих мастит [27-29]. С другой стороны, формирование биопленки – важный фактор вирулентности штаммов, вызывающих мастит, учитывая, что способность проникать через бактериальные биопленки зависит от конкретного антибиотика [30]. Резистентность к антибиотикам и способность образовывать биопленку – частые находки среди штаммов, вызывающих мастит, что может объяснить зачастую рецидивирующий характер этого инфекционного состояния [21]. Этот факт подчеркивает необходимость культурального исследования молока и антибиотикограммы для рационального лечения мастита [19,31]. Широко распространенная антибиотикотерапия инфекций горла также может поражать микрофлору молочной железы и приводить к маститу. И напротив, целый ряд антибиотиков для лечения мастита связан с различными нежелательными эффектами, включая инфекции мочевыводящих путей и кандидоз влагалища [32]. Микроорганизмы в человеческом организме, в том числе и на коже, представлены взаимосвязанными сообществами [33]. Это может объяснить, почему патогены, вовлеченные в инфекции горла и мочевыводящих путей, могут распространиться в молочную железу, а патогены, ответственные за мастит – в горло и мочевыводящие пути. В этой работе двухфакторный анализ выявил, что инфекции мочевыводящих путей и кожи также чаще встречались у кормящих матерей с маститом. Стоит отметить, что анемия также чаще встречалась в группе женщин с маститом, поскольку женщины, страдающие от анемии, могут быть более подвержены инфекциям. Помимо этого, прием железа усиливает рост и вирулентность *Staphylococcus aureus* и других связанных с маститом штаммов [34]; в результате, женщины, получающие их, также могут быть более подвержены маститу. Ни в одном клиническом испытании не оценивалось влияние приема железа на мастит, однако исследование

путей усвоения железа, судя по всему, может помочь в определении механизмов тяжести мастита [35].

Другим значимым предиктором мастита может быть мастит в предшествующем периоде лактации [1,14]; в нашем исследовании этот фактор был связан с приблизительно четырехкратным повышением риска мастита в многофакторном анализе. Здоровье молочной железы зависит от сбалансированного взаимодействия хозяина и его микробиоты [36,37]. Поскольку бактериальный профиль молока обладает специфичностью в отношении хозяина [36,38,39], та или иная микробиота молочной железы может быть более подвержена развитию мастита [6]. Известно, что *S. epidermidis*, недооцененная причина мастита, существует на грани между комменсализмом и патогенностью и требует предрасположенного хозяина для преобразования в грозный патоген [40,41]. С другой стороны, в женском молоке содержится ряд олигосахаридов, участвующих в работе иммунной системы слизистых оболочек [42]. Таким образом, различия в профиле и концентрации этих соединений могут объяснять разную предрасположенность к развитию мастита [43].

Наши результаты показывают, что семейные случаи мастита являются значимым фактором риска заболевания, что позволяет строить предположения о роли генетической предрасположенности к развитию мастита. Существование генетических основ ответа организма на бактерии, вызывающие мастит, было показано у крупного рогатого скота и овец [44,45], хотя точные механизмы и остаются неизвестными. Недавно была описана связь между гранулематозным маститом, вызванным *Corynebacterium kroppenstedtii*, и однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП), характеризующимся дефектной реакцией нейтрофилов [46], что открывает новые возможности для дальнейшего изучения мастита у человека.

В нашей работе применение противогрибковых средств в период лактации имело сильную связь с маститом. Зачастую противогрибковые мази назначаются для лечения «кандидоза молочной железы», установленного на основании визуальной оценки без микробиологического анализа. На самом же деле дрожжевые грибы являются крайне редкой причиной лактационного мастита у любых млекопитающих, и доказательств для постановки подобного диагноза недостаточно [47-49]. Однако следует отметить, что существует связь между стафилококковым или стрептококковым маститом и кандидозом ротовой полости у детей, так как высокая концентрация этих бактерий может способствовать усиленному росту *Candida albicans*. *C. albicans* и стрептококки вступают в синергическое взаимодействие, при котором стрептококки способствуют росту грибов за счет выделения метаболитических продуктов, служащих источником углерода для дрожжевых грибов [50,51]. После усиления роста *C. albicans* в ротовой полости ребенка некоторые дрожжевые грибы могут попасть к матери в ходе кормления, в связи с чем *C. albicans* выделяется из грудного молока и ошибочно считается причиной мастита.

С другой стороны, в предыдущих исследованиях было показано, что трещины сосков имеют сильную связь с маститом [1,7,13-15] и могут служить входными воротами для микроорганизмов. Однако, в недавних исследованиях было высказано предположение о том, что поражения сосков могут быть ранним клиническим признаком мастита, а не предрасполагающим фактором [21]. Эксфолиативные или «эпидермолитические» токсины являются факторами вирулентности *S. aureus* и других стафилококков [52]. Фактически, повышенная концентрация стафилококков или стрептококков в молоке повышает вероятность повреждения сосков [53]. Наши результаты также свидетельствуют о том, что использование мазей было связано с повышенной частотой встречаемости мастита, что соответствует результатам предшествующих исследований [1,14]. Их применение может обеспечивать хорошие условия для роста и распространения бактерий.

Использование молокоотсосов было связано с маститом, хотя этот факт может быть следствием, а не причиной, поскольку молокоотсосы зачастую рекомендуются для снижения давления в молочной железе и бактериальной нагрузки в протоках железы при мастите [14]. Избыточное опорожнение также может привести к боли вследствие перерастяжения молочной железы, а неправильное применение электрического молокоотсоса может приводить к маститу, повреждениям и ранам сосков [1,54].

Касательно других характеристик и способов грудного вскармливания – риск развития лактационного мастита также был связан с появлением молока более чем через 24 ч после родов. В предыдущих исследованиях, посвященных возможной связи между позициями, проблемами с прикладыванием и маститом, были получены противоречивые результаты [13,55]. Двухфакторный анализ показал, что мастит реже встречался у женщин, кормивших детей сразу

после рождения, и женщин, чьи дети не испытывали затруднений с первым прикладыванием. Было установлено, что время первого кормления является определяющим фактором в установлении контакта между матерью и ребенком и успешном вскармливании [56]. Среди других факторов, чаще встречающихся у женщин в контрольной группе – вскармливание двух детей и исключительно грудное вскармливание *против* смешанного, тогда как в отношении искусственного вскармливания наблюдалось обратное, в соответствии с другими исследованиями [1]. Исключительно грудное вскармливание не только позволяет избежать использования бутылочек, но и способствует укреплению связи между матерью и ребенком; следовательно, повышается частота кормления и обеспечивается адекватное опорожнение. С учетом этих фактов вскармливание близнецов или одновременное кормление двух детей также можно рассматривать как фактор защиты от мастита. Что касается количества образующегося молока – об избытке или недостатке с большей вероятностью сообщали в исследуемой группе. Было высказано предположение о том, что мастит может возникать из-за избытка молока и риска лактостаза, связанного с отсрочиванием или пропуском кормлений ребенком [13]; эта ситуация может способствовать усиленному росту бактерий. С другой стороны, недостаток молока может создать у матери ложное впечатление о недостаточной его продукции, тогда как на самом деле затруднено выделение из-за образования толстых бактериальных биопленок в молочных протоках [6,22,57]. Эта ситуация также может приводить к более длительным кормлениям, о которых сообщали женщины с маститом.

Считается, что использование сосок, накладок для сосков и искусственное вскармливание связаны с проблемами с грудным вскармливанием, и прибегать к ним не следует по крайней мере до тех пор, пока ребенок не научится сосать. При проведении начального двухфакторного анализа возможных факторов риска в нашем исследовании об этих практиках чаще сообщали женщины с маститом. В ходе данного анализа была обнаружено, что анкилоглоссия чаще встречалась у детей женщин с маститом. Однако, это состояние не всегда рассматривается у детей, чье грудное вскармливание проходит без проблем, а потому оно могло быть недооценено в контрольной группе. Связь между анкилоглоссией и проблемами с грудным вскармливанием широко обсуждалась. Источником противоречий в этой области являются попытки найти абсолютную связь между анкилоглоссией и трудностями с грудным вскармливанием вместо относительной, при которой первое повышает риск второго [58]. Также клиницистов запутывает и существование различных классификаций анкилоглоссии.

Наконец, мастит, судя по всему, был связан с продолжительностью периода лактации, и его риск падал с увеличением возраста ребенка (ОШ = 0,92). Этот фактор мог быть искажающим, поскольку имелось различие в возрасте между исследуемой (средний – 3,35 месяца) и контрольной (средний – 6,68 месяца) группами, несмотря на то, что за набор женщин в исследуемую (с маститом) и контрольную (здоровых) группу отвечали одни и те же акушерки и консультанты по лактации, посещавшие разные медицинские центры в течение 21-месячного периода. На самом же деле, это различие в возрасте детей, обусловленное неограниченным отбором участников, может отражать то обстоятельство, что лактационный мастит чаще развивается на ранних сроках лактации. Ранее сообщалось о более высокой встречаемости мастита в первые 4 недели вскармливания и наблюдении 75-95 % случаев в первые 3 месяца [6]. На ряд факторов, не учтенных в исследовании, среди которых – желтуха, гипогликемия или симптомы экземы, мог влиять возраст детей; однако, частота встречаемости этих состояний в исследуемой и контрольной группах при начальном двухфакторном анализе не различалась. Что касается длительности кормлений – о кормлениях длительностью более 45 мин чаще сообщали в исследуемой группе. Этот факт можно связать с меньшим возрастом детей в исследуемой группе по сравнению с контрольной, так как чем меньше возраст ребенка, тем длительнее кормление; однако это также можно связать с субклиническим маститом, характеризующимся снижением выделения молока и, следовательно, более длительными кормлениями. Однако с учетом данных фактов эта переменная (кормление длительностью более 45 мин) была исключена из многофакторного анализа, а связь между длительностью кормления и маститом будет изучена в дальнейших исследованиях.

Мы должны отметить, что в этом исследовании имеются и другие ограничения. Во-первых, женщины имели сильную мотивацию к грудному вскармливанию, поскольку многие из них являлись членами групп поддержки грудного вскармливания. Во-вторых, сбор данных осуществлялся ретроспективно, что ведет к систематической ошибке сообщения ввиду недостатка информации по некоторым вопросам. И в-третьих, результаты следует

интерпретировать с осторожностью, так как некоторые из выявленных связей могли быть следствием мастита, а не его причиной, что также является ограничением дизайна «случай-контроль». С другой стороны, для подтверждения связи между маститом и всеми переменными, найденными в этом исследовании и не рассматривавшимися ранее, необходимы дальнейшие исследования. Помимо этого, объем и сложность анкеты, а также время, прошедшее с момента анализа образцов молока до ее получения, привели к низкой доле ответивших в исследуемой группе (34 %). Эту долю можно было бы повысить за счет предоставления анкеты и ответа на ее вопросы в одно время со сбором образцов молока для анализа. Этот факт будет учтен в будущих исследованиях с целью повышения доли ответивших.

Выводы

В ходе данного исследования были выявлены значимые факторы, связанные с повышенным риском инфекционного мастита. Эти сведения помогут практикующим врачам дать соответствующие рекомендации касательно модифицируемых факторов риска, таких как применение молокоотсосов или неподходящих препаратов. Также они смогут еще до родов определять женщин, у которых имеется повышенный риск развития мастита – к примеру, имеющих отягощенный по маститу семейный анамнез – и разрабатывать стратегии предотвращения этого состояния. На многие вопросы, связанные с инфекционным маститом, еще предстоит ответить, однако изучение этой актуальной проблемы общественного здоровья продолжается.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

ПМ участвовал в разработке дизайна исследования и сборе данных. ЛМ занимался анализом и интерпретацией данных. ХМР инициировал исследование и руководил им. ЛФ и ХМР проверяли рукопись. ММ участвовала в разработке дизайна исследования, анализе и интерпретации данных и написала статью. Все авторы прочитали и одобрили итоговую рукопись.

Благодарность

Мы хотим поблагодарить всех женщин, акушерок, консультантов по лактации и медицинских работников, принявших участие в этом исследовании, а также Рикардо Гарсиа (Мадридский университет Комплутенсе) за его помощь в статистическом анализе данных. Данная работа поддерживалась проектами CSD2007-00063 (FUN-C-FOOD, Consolider-Ingenio 2010) и AGL2010-15420 Министерства науки и инноваций Испании.

Получено: 08 июля 2013 года Принято: 29 мая 2014 года

Опубликовано: 06 июня 2014 года

Список литературы

1. Foxman B, D'Arcy H, Gillespie B, Bobo JK, Schwartz K: Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol* 2002, **155**:103-114.
2. Betzold CM: An update on the recognition and management of lactational breast inflammation. *J Midwifery Womens Health* 2007, **52**:595-605.
3. Scott JA, Robertson M, Fitzpatrick J, Knight C, Mulholland S: Occurrence of lactational mastitis and medical management: a prospective cohort study in Glasgow. *Int Breastfeed J* 2008, **3**:21.
4. Spencer JP: Management of mastitis in breastfeeding women. *Am Fam Physician* 2008, **78**:727-731.
5. Kvist LJ: Re-examination of old truths: replication of a study to measure the incidence of lactational mastitis in breastfeeding women. *Int Breastfeed J* 2013, **8**:2.
6. Contreras GA, Rodríguez JM: Mastitis: comparative etiology and epidemiology. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011, **16**:339-356.
7. Amir LH, Garland SM, Lumley J: A case-control study of mastitis: nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *BMC Fam Pr* 2006, **7**:57.
8. Amir LH, Ingram J: Health professionals' advice for breastfeeding problems: not good enough! *Int Breastfeed J* 2008, **3**:22.

9. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J: A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med* 2009, **4**(Suppl 1):S17-S30.
10. Dieterich CM, Felice JP, O'Sullivan E, Rasmussen KM: Breastfeeding and health outcomes for the mother-infant dyad. *Pediatr Clin North Am* 2013, **60**:31-48.
11. Geddes DT, Prescott SL: Developmental origins of health and disease the role of human milk in preventing disease in the 21st Century. *J Hum Lact* 2013, **29**:123-127.
12. World Health Organization (WHO): *Mastitis: Causes and Management*. Geneva, Switzerland: Dept. of child and adolescent health and development; 2000.
13. Vogel A, Hutchison BL, Mitchell EA: Mastitis in the first year postpartum. *Birth* 1999, **26**:218-225.
14. Kinlay JR, O'Connell DL, Kinlay S: Risk factors for mastitis in breastfeeding women: results of a prospective cohort study. *Aust N Z J Public Health* 2001, **25**:115-120.
15. Amir LH, Forster DA, Lumley J, McLachlan H: A descriptive study of mastitis in Australian breastfeeding women: incidence and determinants. *BMC Public Health* 2007, **7**:62.
16. Spanish National Institute of Statistics: *National Health Survey*; 2011. http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t00/mujeres_hombres/tablas_1/10/&file=d06003.px. [Interactive website; Accessed 17 June 2014].
17. *Save the Children: State of the World's Mothers*. London, UK; 2012. <http://www.savethechildren.org/atf/cf/%7B9def2ebe-10ae-432c-9bd0-df91d2eba74a%7D/STATE-OF-THE-WORLDS-MOTHERS-REPORT-2012-FINAL.PDF>. [Accessed 17 June 2014].
18. *Lactation Committee of the Spanish Association of Paediatrics: Recommendations on Breastfeeding*. Spain; 2012. http://www.aeped.es/sites/default/files/recomendaciones_english.pdf. [Accessed 17 June 2014].
19. Arroyo R, Mediano P, Martín V, Jiménez E, Delgado S, Fernández L, Marín M, Rodríguez JM: Etiological diagnosis of infectious mastitis: proposal of a protocol for the culture of human milk samples. *Acta Pediatr Esp* 2011, **69**:276-281.
20. Prior E, Santhakumaran S, Gale C, Philipps LH, Modi N, Hyde MJ: Breastfeeding after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of world literature. *Am J Clin Nutr* 2012, **95**:1113-1135.
21. Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM: Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk. *Clin Infect Dis* 2010, **50**:1551-1558.
22. Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Marín ML, del Campo R, Fernández L, Rodríguez JM: *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: potential virulence traits and resistance to antibiotics. *BMC Microbiol* 2009, **9**:82.
23. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, Shirakawa T, Sonomoto K, Nakayama J: Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009, **56**:80-87.
24. Camann W: Labor analgesia and breast feeding: avoid parenteral narcotics and provide lactation support. *Int J Obstet Anesth* 2007, **16**:199-201.
25. Handlin L, Jonas W, Petersson M, Ejdebäck M, Ransjö-Arvidson A-B, Nissen E, Uvnäs-Moberg K: Effects of sucking and skin-to-skin contact on maternal ACTH and cortisol levels during the second day postpartum-influence of epidural analgesia and oxytocin in the perinatal period. *Breastfeed Med* 2009, **4**:207-220.
26. Loubert C, Hinova A, Fernando R: Update on modern neuraxial analgesia in labour: a review of the literature of the last 5 years. *Anaesthesia* 2011, **66**:191-212.
27. Reddy P, Qi C, Zembower T, Noskin GA, Bolon M: Postpartum mastitis and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2007, **13**:298-301.
28. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL: Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, **2**, CD005458.
29. Barlow J: Mastitis therapy and antimicrobial susceptibility: a multispecies review with a focus on antibiotic treatment of mastitis in dairy cattle. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011, **16**:383-407.
30. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O: Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2010, **35**:322-332.
31. Carrera M, Arroyo R, Mediano P, Fernández L, Marín M, Rodríguez JM: Breastfeeding and mastitis. Empirical treatment based on symptoms and etiological agents. *Acta Pediatr Esp* 2012, **70**:255-261.
32. Pirotta MV, Garland SM: Genital *Candida* species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. *J Clin Microbiol* 2006, **44**:3213-3217.

33. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R: Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009, **326**:1694-1697.
34. Lowy FD: How *Staphylococcus aureus* adapts to its host. *N Engl J Med* 2011, **364**:1987-1990.
35. Le Maréchal C, Seyffert N, Jardin J, Hernandez D, Jan G, Rault L, Azevedo V, François P, Schrenzel J, van de Guchte M, Even S, Berkova N, Thiéry R, Fitzgerald JR, Vautor E, Le Loir Y: Molecular basis of virulence in *Staphylococcus aureus* mastitis. *PLoS One* 2011, **6**:e27354.
36. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UME, Beck DL, Abdo Z, Fox LK, Williams JE, McGuire MK, McGuire MA: Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One* 2011, **6**:e21313.
37. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, Rodríguez JM: The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res* 2013, **69**:1-10.
38. Martín R, Heilig HGHJ, Zoetendal EG, Jiménez E, Fernández L, Smidt H, Rodríguez JM: Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women. *Res Microbiol* 2007, **158**:31-37.
39. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A: The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012, **96**:544-551.
40. Otto M: *Staphylococcus epidermidis* - the "accidental" pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2009, **7**:555-567.
41. Schoenfelder SMK, Lange C, Eckart M, Hennig S, Kozytska S, Ziebuhr W: Success through diversity - how *Staphylococcus epidermidis* establishes as a nosocomial pathogen. *Int J Med Microbiol* 2010, **300**:380-386.
42. Hettinga K, van Valenberg H, de Vries S, Boeren S, van Hooijdonk T, van Arendonk J, Vervoort J: The host defense proteome of human and bovine milk. *PLoS One* 2011, **6**:e19433.
43. Chichlowski M, German JB, Lebrilla CB, Mills DA: The influence of milk oligosaccharides on microbiota of infants: opportunities for formulas. *Annu Rev Food Sci Technol* 2011, **2**:331-351.
44. Hameed KGA, Sender G, Mayntz M: Major histocompatibility complex polymorphism and mastitis resistance-a review. *Anim Sci Pap Reports* 2006, **24**:11-25.
45. Bonnefont CMD, Toufeer M, Caubet C, Foulon E, Tasca C, Aurel M-R, Bergonier D, Boullier S, Robert-Granié C, Foucras G, Rupp R: Transcriptomic analysis of milk somatic cells in mastitis resistant and susceptible sheep upon challenge with *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*. *BMC Genomics* 2011, **12**:208.
46. Bercot B, Kannengiesser C, Oudin C, Grandchamp B, Sanson-le Pors M-J, Mouly S, Elbim C: First description of NOD2 variant associated with defective neutrophil responses in a woman with granulomatous mastitis related to corynebacteria. *J Clin Microbiol* 2009, **47**:3034-3037.
47. Francis-Morrill J, Heinig MJ, Pappagianis D, Dewey KG: Diagnostic value of signs and symptoms of mammary candidosis among lactating women. *J Hum Lact* 2004, **20**:288-295. quiz 296-299.
48. Hale TW, Bateman TL, Finkelman MA, Berens PD: The absence of *Candida albicans* in milk samples of women with clinical symptoms of ductal candidiasis. *Breastfeed Med* 2009, **4**:57-61.
49. Scaccabarozzi L, Locatelli C, Pisoni G, Manarolla G, Casula A, Bronzo V, Moroni P: Short communication: epidemiology and genotyping of *Candida rugosa* strains responsible for persistent intramammary infections in dairy cows. *J Dairy Sci* 2011, **94**:4574-4577.
50. Shirtliff ME, Peters BM, Jabra-Rizk MA: Cross-kingdom interactions: *Candida albicans* and bacteria. *FEMS Microbiol Lett* 2009, **299**:1-8.
51. Beaussart A, Herman P, El-Kirat-Chatel S, Lipke PN, Kucharíková S, Van Dijck P, Dufrêne YF: Single-cell force spectroscopy of the medically important *Staphylococcus epidermidis*-*Candida albicans* interaction. *Nanoscale* 2013, **5**:10894-10900.
52. Bukowski M, Wladyka B, Dubin G: Exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. *Toxins (Basel)* 2010, **2**:1148-1165.
53. Kvist LJ, Larsson BW, Hall-Lord ML, Steen A, Schalén C: The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. *Int Breastfeed J* 2008, **3**:6.
54. Rasmussen KM, Geraghty SR: The quiet revolution: breastfeeding transformed with the use of breast pumps. *Am J Public Health* 2011, **101**:1356-1359.
55. Goyal RC, Banginwar AS, Ziyu F, Toweir AA: Breastfeeding practices: Positioning, attachment (latch-on) and effective suckling - A hospital-based study in Libya. *J Fam Community Med* 2011, **18**:74-79.

56. Chien L-Y, Tai C-J: Effect of delivery method and timing of breastfeeding initiation on breastfeeding outcomes in Taiwan. *Birth* 2007, **34**:123-130.
57. Jiménez E, Delgado S, Arroyo R, Fernández L, Rodríguez JM: Infectious mastitis during lactation: an underrated condition (II). *Acta Paediatr Esp* 2009, **67**:125-132.
58. Kumar M, Kalke E: Tongue-tie, breastfeeding difficulties and the role of Frenotomy. *Acta Paediatr* 2012, **101**:687-689.

doi:10.1186/1471-2393-14-195

Для цитирования: Медиано и соавт.: Исследование «случай-контроль» факторов риска инфекционного мастита у кормящих женщин в Испании. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014 **14**:195.

Отправьте Вашу следующую рукопись «BioMed Central» и получите полные преимущества:

- Удобную онлайн-подачу
- Тщательную экспертную оценку
- Отсутствие ограничений объема и платы за цветные изображения
- Незамедлительную публикацию по принятии
- Включение в базы данных PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Свободно распространяемое исследование

Присылайте Вашу рукопись – www.biomedcentral.com/submit
(ЛОГОТИП) «BioMed Central»