

## ОЦІНКА ХАРАКТЕРУ МІКРОБНОЇ ФЛОРИ НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ОБТУРАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ ПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ

*Дронов О.І.* <https://orcid.org/0000-0003-4033-3195>  
*Ковальська І.О.* <https://orcid.org/0000-0002-6264-2928>  
*Насташенко І.Л.* <https://orcid.org/00002-0002-6517-4437>  
*Левченко Л.В.* <https://orcid.org/0000-0003-1356-6647>  
*Щигель І.А.* <https://orcid.org/0000-0002-1672-8149>  
*Онищенко М.О.* <https://orcid.org/0000-0003-3889-8170>  
*Малиш А.О.* <https://orcid.org/0000-0002-7335-8949>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

lev4enkolv@gmail.com

**Актуальність.** Доцільність виконання ранньої передопераційної біліарної декомпресії (ПБД) залишається суперечливим питанням у пацієнтів зі злоякісною обтураційною жовтяницею (ОЖ), через підвищений ризик розвитку мультирезистентної, у більшості випадків, катетер-асоційованої мікрофлори та післяопераційних ускладнень інфекційного характеру. Тому аналіз біліарної інфекції (БІ) та її антибіотикочутливості дозволить покращити лікування і зменшити рівень післяопераційних ускладнень пацієнтів з резектабельними пухлинами панкреатобіліарної зони.

**Ціль:** оцінити характер мікробної флори на етапах лікування у пацієнтів з ОЖ пухлинного генезу.

**Матеріали та методи.** Проспективне одноцентрове когортне дослідження 136 пацієнтів з ОЖ. Пацієнтів було розділено на дві групи в залежності від проведення біліарної декомпресії на доопераційному етапі: група А (n=84) – пацієнти, яким виконували жовчну декомпресію; група В (n=52) – пацієнти, яким біліарну декомпресію не виконували. Забір матеріалу (жовч, виділення з дренажів) для бактеріологічного дослідження здійснювали в групі А у три етапи: 1) під час ПБД (I етап); 2) під час основного оперативного втручання – пунктат з холедоха або посів ендобіліарного стенту (II етап – інтраопераційний) та в післяопераційному періоді на 3-5 добу – посів екссудату з просвіту дренажів (III етап – післяопераційний). У групі В забір матеріалу здійснювали інтраопераційно та післяопераційно. У мікробних ізолятах вивчалась аеробна та факультативно-анаеробна флора. Таксономічну структуру мікроорганізмів (МО) оцінювали за рівнем набутої антимікробної резистентності, яку стратифіковано European Centre for Disease Control. Під час бактеріологічного дослідження перевіряли чутливість МО на такі антибіотикопрепарати: ампіцилін-сульбактам, цефтазидим, цефоперазон-сульбактам, цiproфлосацин, левофлосацин, піперацилін-тазобактам, меропенем, ванкоміцин.

**Результати.** БІ, ідентифікована на I етапі дослідження, була представлена моноінфекцією у 54,8% пацієнтів та полімікробною флорою – у 45,2% випадках. На II та III етапах лікування переважала мікстфлора – 89,3% та 85,7% випадків, відповідно. У групі А на етапі ПБД найбільш часто висівалась *E.coli* (44,5%), а на інтра- та післяопераційному етапах – *E.coli* (34,1% та 26,8%) та *Kl.pneumoniae* (20,8% та 28,0%). У групі В моноінфекція була представлена у 96,2% випадках на інтраопераційному етапі, тоді як у післяопераційному періоді тільки у 42,3% випадках. Флора, що переважала на II-III етапах групи В, була представлена *E.coli* (31,5% та 29,4%), *E.faecalis* (18,5% та 15,3%), *S.frendii* (16,7% та 11,8%).

**Висновки.** Бактеріальна інфекція, що викликає холангіт, у пацієнтів з ОЖ пухлинного генезу, виявлена первинно під час інтервенційних методів біліарної декомпресії, не являється їх ускладненням. ПБД є фактором ризику появи мультирезистентної флори. Кожний додатковий день з біліарним дренажем збільшує ймовірність розвитку антибіотикорезистентності на HR 0,17 (95% ВІ 0,07-0,4),  $p<0,001$  при ендобіліарному стентуванні, а при черезшкірному черезпечінковому стентуванні – на HR 0,59 (95% ВІ 0,95-0,98),  $p<0,042$ . Рутинне виконання посіву жовчі, знання внутрішньолікарняного мікробного фону та показників його резистентності, первинна методика фарбування за Грамом дозволяє застосувати ранню цільову антибіотикотерапію, що попереджує розвиток резистентності флори та покращує якість перебігу післяопераційного періоду. Чітке дотримання ескалційних схем антибіотикотерапії на кожному етапі лікування може попереджувати розвиток мультирезистентної флори. Розробка нових методик для попередження розвитку стент-асоційованої колонізації МО є важливим кроком у запобіганні бактеріобілії.

**Ключові слова:** передопераційна біліарна декомпресія, антибіотикорезистентність, біліарна інфекція, антибіотикотерапія.

**Актуальність.** Біліарна обструкція злоякісного генезу призводить до бактеріальної колонізації жовчних шляхів приблизно у 25 % пацієнтів [1] та є провідною причиною тяжкого холангіту, внаслідок пошкодження імунної відповіді, спричиненою токсичною реакцією клітин, стимульованих високим рівнем білірубину [2]. Підвищення тиску в жовчних шляхах за рахунок обструкції та місцева запальна реакція на мікроорганізми (МО) погіршують цілісність епітелію жовчних шляхів, полегшують бактеріальну транслокацію в кровообіг та сприяють системному запаленню [3]. Ці зміни викликають портальну бактеріємію, ендотоксемію та

посилення транслокації ендотоксинів у печінку, що призводить до розвитку сепсису та зниження функції клітин печінки [4]. З огляду на патофізіологічні зміни, рання передопераційна біліарна декомпресія (ПБД), що досягається ендобіліарним стентуванням (ЕБС) чи черезшкірним черезпечінковим (ЧЧХС) стентуванням, необхідна для відновлення гепатоцитів і тим самим запобігає порушенню функцій печінки внаслідок холестази [5]. Проте доцільність виконання декомпресії залишається суперечливим питанням у пацієнтів зі злоякісною обтураційною жовтяницею (ОЖ) внаслідок підвищеного ризику розвитку мультирезис-

тентної, у більшості випадків, катетер-асоційованої мікрофлори та післяопераційних ускладнень інфекційного характеру [6, 7]. Аналіз біліарної інфекції (БІ) та її антибіотикочутливість є важливим моментом клінічного ведення пацієнтів з резектабельними пухлинами панкреатобіліарної зони (ПБЗ), що дозволить покращити результати лікування та зменшити рівень післяопераційних ускладнень.

**Ціль:** оцінити характер мікробної флори на етапах лікування у пацієнтів з ОЖ пухлинного генезу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження – проспективне одноцентрове когортне.

У дослідження було включено 136 пацієнтів з обтураційною жовтяницею (ОЖ), які проходили лікування на клінічній базі кафедри загальної хірургії № 1 НМУ імені О.О. Богомольця, у період 2016-2021рр.

Критеріями включення були: ОЖ пухлинного генезу, морфологічна верифікація первинної пухлини, резектабельність первинної пухлини панкреатобіліарної зони (ПБЗ), вік хворих старше 18 років, згода пацієнта на участь у дослідженні та подальшому амбулаторному моніторингу.

Критерії невиключення – проведення будь-яких інвазивних втручань на жовчовивідних шляхах з приводу основного захворювання до госпіталізації, холецистектомія в анамнезі у термін до 6 місяців перед діагностуванням основного захворювання, клас V-VI ризику оперативних втручань за ASA (American Society of Anesthesiologists – класифікація фізичного статусу пацієнтів Американського товариства анестезіологів), IV клінічна група онкопацієнтів, наявність гострої хірургічної патології, не пов'язаної з основним захворюванням, декомпенсована коморбідна патологія.

Критерії виключення – відмова пацієнта від діагностики та лікування на будь-якому етапі дослідження, смерть пацієнта, що не пов'язана з основним захворюванням.

Пацієнтів, що увійшли у дослідження, було розділено на дві групи в залежності від проведення біліарної декомпресії на доопераційному етапі: група А (n=84) – пацієнти, яким виконували жовчну декомпресію; група В (n=52) – пацієнти, яким біліарну декомпресію не виконували. У групі А у 56 (66,7%) пацієнтів виконано ЕБС, у 28 (33,3%) пацієнтів – ЧЧХС.

Групи дослідження статистично не відрізнялись за віком, статтю, індексом маси тіла (ІМТ), нозологією, об'ємом радикального оперативного втручання ( $p>0,05$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

### Характеристика груп дослідження

Характеристики	Група А: ПБД (n=84)	Група В: без ПБД (n=52)	p – value
Характеристика пацієнтів			
Вік, років	62 (56-69)*	61 (55-67)*	0,6
Чоловіки	50	26	0,06
Жінки	24	36	
Індекс маси тіла, кг/см <sup>2</sup>	26,4 (23,8-28,6)*	26,7 (24-28,4)*	0,4
Фізичний статус пацієнтів, за ASA:			
II	3	2	0,7
III	21	22	0,06
IV	60	28	0,06
Коморбідна патологія	45	24	0,08
Характеристика первинного пухлинного процесу			
Рак підшлункової залози	55	29	0,3
Рак холедоха	9	12	0,8
Рак великого дуоденального сосочка	16	10	0,8
Рак дванадцятипалої кишки	3	1	0,9
G2 аденокарцинома	69	40	0,6
G3 аденокарцинома	15	12	
Характеристика основного оперативного втручання			
ПДР за Whipple	77	46	0,8
ПДР за Whipple + сегментарна, крайова резекція v.portae	4	1	0,7
ПДР за Traverso-Longmire	7	2	0,5
ПДР за Nakao	1	3	0,2

**Примітка:** \* – медіана (Q1-Q3); G – ступінь гістологічної диференціації пухлини; ПДР – панкреатодуоденальна резекція

Діагноз біліарної обструкції встановлювали на основі даних анамнезу, фізикального, лабораторного та інструментального обстеження відповідно до прийнятих стандартів.

Клініко-лабораторна діагностика ступеню тяжкості біліарної обструкції, ступеню тяжкості холангіту та подальший моніторинг включав визначення рівня загального білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), альбуміну, лейкоцитів, С-реактивного протеїну (СРП), прокальцитоніну.

Ступінь тяжкості жовтяниці визначали за рівнем білірубину крові: ОЖ тяжкого ступеню – при гіпербілірубінемії  $> 250$  ммоль/л, що була прямим показом до ПБД [8, 9, 10]. Діагноз висхідного холангіту верифіковано за критеріями Tokyo Guidelines, 2018; ступінь тяжкості холангіту визначався за TG18 calculator [11, 12]. Первинними кінцевими точками дослідження були: таксономічна структура мікрофлори, що виділялась на передопераційному, інтраопераційному та післяопераційному етапах, ступінь антибіотикорезистентності виділених ізолятів, чутливість виділених МО до різних груп антибіотиків.

Бактеріологічний моніторинг передбачав мікроскопічне дослідження взятого біологічного матеріалу із забарвленням за Грамом та подальшим його дослідженням.

Забір матеріалу (жовч, виділення з дренажів) для бактеріологічного дослідження здійснювали в групі А у три етапи: 1) під час передопераційної біліарної декомпресії (ПБД) – первинна ідентифікація збудника біліарної інфекції (БІ) при виконанні ПБД (I етап – ПБД); 2) під час основного оперативного втручання – пунктат з холедоха або посів ендобіліарного стенту (II етап – інтраопераційний) та в післяопераційному періоді на 3-5 добу – посів ексудату з просвіту дренажів (III етап – післяопераційний). У групі В забір матеріалу здійснювали – інтраопераційно та післяопераційно.

Об'єкт дослідження – мікробні ізоляти, які було виділено у вищезазначені терміни з жовчі. Етіологічно значущим вважалось мікробне число – 105 КУО/мл. Вивчалась аеробна та факультативно-анаеробна флора. До критеріїв включення на етапі оцінки БІ віднесено – отримання чистої або змішаної культури МО при бактеріологічному дослідженні жовчі та ексудата з дренажа. Критерії виключення: відсутність в біоматеріалі росту МО або мікробне число менше ніж 105 КУО/мл. Таксономічну структуру МО оцінювали за рівнем набутої антимікробної резистентності (AMR), яку стратифіковано European Centre for Disease Control – MDR (мультирезистентність), XDR (полірезистентність), PDR (панрезистентність). За результатами профілю резистентності збудників до антибактеріальних препаратів, МО було розділено на 4 кластери: I – тільки антибіотикочутливі штами

бактерій (AMRnegative «←»), II – MDR бактерії, III – XDR бактерії, IV – PDR бактерії [13].

Мікробіологічне дослідження проводилось з титруванням збудника до виду за загальноприйнятими методиками клінічної лабораторії із визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів (АБП) диско-дифузійним методом та автоматичним методом з визначенням мінімальної інгібуючої концентрації (МІК). Для ідентифікації анаеробної флори використовувався метод MALDI-TOF. Ідентифікація облигатних анаеробів проводилася у 23 зразках жовчі, отриманої під час ПБД чи інтраопераційно – у всіх варіантах росту анаеробних МО не виявлено. Чутливість до антибіотиків була інтерпретована відповідно до рекомендацій EUCAST [14].

Статистичний аналіз виконано за допомогою статистичної програми SPSS 22.0 для Windows, EZR (R-STATISTICS). У роботі було застосовано наступні методи статистичного аналізу: дискриптивна статистика, порівняння середніх значень з використанням Т-критерію Стьюдента (для змінних, що виражені у шкалі відносин і мають правильний розподіл) та U-критерію Манна-Уїтні; порівняння часток проводилося за допомогою  $\chi^2$  Пірсона для незалежних вибірок та Мак Немара – для дихотомічних змінних в пов'язаних вибірках, регресійний аналіз Кокса. Множинні порівняння пов'язаних вибірок виконували за допомогою критерія Q Кокрена. Для кореляційного аналізу використовували критерії Фі та V Крамера. Визначення достовірності відмінностей у кумулятивних частотах проводили за допомогою бінарної логістичної регресії. Нульову гіпотезу (про відсутність відмінностей між змінними) відкидали при  $p < 0,05$ .

Для оцінки та порівняння частоти культивованих МО використано непараметричний критерій Q Кокрена.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### *Таксономічна структура виділених культур МО*

У групі, де виконували ПБД, встановлено наявність статистично значимої різниці ( $p < 0,001$ ) між частотою виявлення різних штамів МО в залежності від періоду забору матеріалу (табл. 2).

БІ, ідентифікована на I етапі дослідження, була представлена моноінфекцією у 54,8% пацієнтів, а у 45,2% випадках – полімікробною флорою.

На II та III етапах лікування переважала мікстфлора – 89,3% та 85,7% випадків, відповідно.

У групі А на етапі ПБД найбільш часто висівалась *E.coli* (44,5%), а на інтра- та післяопераційному етапах – *E.coli* (34,1% та 26,8%) та *Kl.pneumoniae* (20,8% та 28,0%).

При подальшому аналізі відмічалась зміна таксономічного розподілу виділених ізолятів в залежності від етапу забору матеріалу. Зокрема, виявлено тенденцію до зниження частоти висівання *E.coli*,

## Таксономічна структура виділених мікроорганізмів в групі з ПБД в залежності від етапу забору матеріалу

Мікроорганізм	Етап лікування			P
	ПБД	Інтраопераційний	Післяопераційний	
E.coli	53 (44,50%)	59 (34,10%)	44 (26,80%)	<0,001
Kl.pneumoniae	5 (4,20%)	36 (20,80%)	46 (28,00%)	<0,001
E.faecalis	10 (8,40%)	15 (8,70%)	17 (10,40%)	0,019
E.aerogenes	4 (3,40%)	7 (4,00%)	4 (2,40%)	0,412
E.faecium	4 (3,40%)	2 (1,20%)	5 (3,00%)	0,607
C.frendii	12 (10,10%)	10 (5,80%)	7 (4,30%)	0,020
St.saprophyticus	9 (7,60%)	2 (1,20%)	-	0,001
Kl.oxytoca	-	4 (2,30%)	5 (3,00%)	0,022
Ps.aeruginosa	5 (4,20%)	15 (8,70%)	14 (8,50%)	0,008
A.baumannii	17 (14,30%)	21 (12,10%)	19 (11,60%)	0,157
P.mirabilis	-	2 (1,20%)	3 (1,80%)	0,050
Всього	119 (100,0%)	173 (100,0%)	164 (100,0%)	<0,001

**Примітка:** у 1 одного хворого могли висіватись більше двох культур мікроорганізмів.

починаючи з етапу ПБД, на 10,4% порівнянно з інтраопераційним етапом, та на 7,3% – при порівнянні інтра- та післяопераційного етапу (E.coli I проти E.coli II,  $p=0,039$ ; E.coli II проти E.coli III,  $p<0,001$ ; E.coli I проти E.coli III,  $p=0,082$ ). І навпаки, спостерігалось статистично значиме збільшення частоти висівання Kl.pneumoniae на III етапі на 23,8% та 7,2% порівнянно з I та II етапом, відповідно (Kl.pneumoniae I проти Kl.pneumoniae II,  $p<0,001$ ; Kl.pneumoniae I проти Kl.pneumoniae III,  $p<0,001$ ; Kl.pneumoniae II проти Kl.pneumoniae III,  $p=0,109$ ).

Частота виявлення E.faecalis на I етапі була достовірно нижчою на 0,3 %, ніж на II етапі, та на 2,0%, ніж на III етапі, але не відрізнялась на II та III етапах (E.faecalis I проти E.faecalis II,  $p=0,039$ ; E.faecalis I проти E.faecalis III,  $p=0,041$ ; E.faecalis II проти

E.faecalis III,  $p=0,549$ ).

C.frendii статистично значимо частіше виділялась на II етапі на 1,5% порівнянно з III етапом. Однак, статистично значимої різниці між частотою висівання C.frendii на I етапі, порівняно з II та III етапом, не виявлено (C.frendii I проти C.frendii II,  $p=1,0$ ; C.frendii I проти C.frendii III,  $p=0,65$ ; C.frendii II проти C.frendii III,  $p=0,031$ ).

Статистично значимої різниці за частотою висівання E.aeruginosa, E.faecium, Kl.oxytoca, A.baumannii та P.mirabilis на досліджуваних етапах не виявлено ( $p>0,05$ ).

У групі В, де ПДБ не проводилось, також встановлено наявність статистично значимої різниці між частотою виявлення різних штамів МО в залежності від періоду забору матеріалу,  $p<0,001$  (табл. 3).

## Таксономічна структура виділених мікроорганізмів в групі без ПБД в залежності від етапу забору матеріалу

Мікроорганізм	Етап лікування		P
	Інтраопераційний	Післяопераційний	
E.coli	17 (31,5%)	25 (29,4%)	0,004
Kl.pneumoniae	3 (5,6%)	10 (11,8%)	0,016
E.faecalis	10 (18,5%)	13 (15,3%)	0,5
E.aerogenes	4 (7,4%)	4 (4,7%)	1,0
E.faecium	1 (1,9%)	5 (5,9%)	0,13
C.frendii	9 (16,7%)	10 (11,8%)	1,0
St.saprophyticus	7 (13,0%)	6 (7,1%)	1,0
Kl.oxytoca	1 (1,9%)	2 (2,4%)	1,0
Ps.aeruginosa	-	2 (2,4%)	0,5
A.baumannii	-	5 (5,9%)	0,63
P.mirabilis	2 (3,7%)	3 (3,5%)	1,0
Всього	54 (100,0%)	85 (100,0%)	-

Моноінфекція була представлена у 96,2% випадках на інтраопераційному етапі, тоді як у післяопераційному періоді тільки у 42,3% випадках.

Встановлено, що частота виявлення *E.coli* на інтраопераційному етапі була статистично значимо вищою на 2,1% порівняно з післяопераційним етапом ( $p=0,004$ ).

Встановлено, що частота виявлення *Kl.pneumoniae* на інтраопераційному етапі була статистично значимо нижчою на 6,2% порівняно з післяопераційним етапом ( $p=0,016$ ).

Статистично значимої різниці за частотою висівання *E.faecalis*, *E.auroginosa*, *E.faecium*, *C.frendii*, *St.saprophyticus*, *Kl.oxytoca*, *A.baumannii*, *Ps.aeruginosa* та *P.mirabilis* на досліджуваних етапах не виявлено ( $p>0,05$ ).

При порівнянні груп дослідження встановлено, що групи відрізняються за частотою виявлення МО

на інтраопераційному етапі ( $\chi^2= 43,482$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 1).

Встановлено, що частота висівання на інтраопераційному етапі *E.coli* в групі А була вищою на 39,9%, порівняно з групою В ( $\chi^2 = 20,93$ ,  $p<0,001$ ), а *Kl.pneumoniae* – на 35,9% ( $\chi^2 = 20,56$ ,  $p<0,001$ ). *St.saprophyticus* висівався на 11,1% частіше в групі В, ніж в групі А ( $\chi^2 = 6,381$ ,  $p=0,012$ ).

В інтраопераційному періоді *Ps.aeruginosa* та *A.baumannii* висівались лише в групі з ПБД, що становило 14,3% та 25,0% від загальної кількості виділених ізолятів відповідно, тоді як не виділялась в групі без ПБД – 0,0% ( $\chi^2 = 8,147$ ,  $p=0,004$ ;  $\chi^2 = 15,374$ ,  $p<0,001$ ).

Також виявлено статистично значиму різницю між групами у частоті висівання МО на післяопераційному етапі ( $\chi^2= 32,052$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 2).

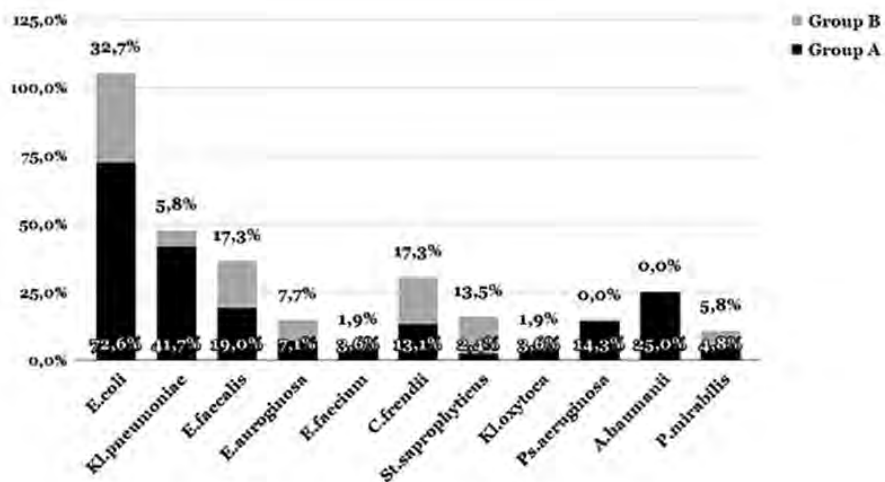


Рис.1. Таксономічна структура мікроорганізмів в групах дослідження на інтраопераційному етапі забору матеріалу

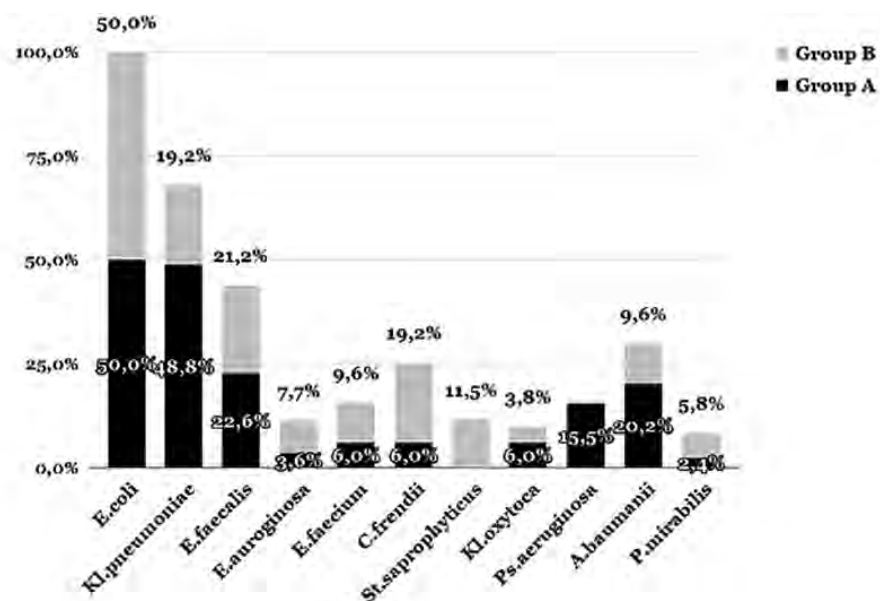


Рис. 2. Таксономічна структура мікроорганізмів в групах дослідження на післяопераційному етапі забору матеріалу

Виявлено, що групи статистично значимо відрізнялись за частотою висівання *Kl.pneumoniae*, *S.frendii*, *St.saprophyticus*, *Ps.aeruginosa* в післяопераційному періоді. Зокрема, частота висівання *Kl.pneumoniae* в групі А була вищою на 29,6% порівняно з групою В ( $\chi^2=11,99$ ,  $p = 0,001$ ). *S.frendii* статистично значимо частіше висівалась в групі А на 13,2%, ніж в групі В ( $\chi^2=5,771$ ,  $p = 0,016$ ).

У післяопераційному періоді *St.saprophyticus* висівався лише в групі В і становив 15,5 % від усіх виділених штамів МО ( $\chi^2=10,14$ ,  $p = 0,001$ ). І навпаки, *Ps.aeruginosa* висівалась тільки в групі пацієнтів з ПБД – 15,5% ізолятів ( $\chi^2=8,898$ ,  $p = 0,003$ ).

*Антибіотикорезистентність (АБР) у досліджуваній групі пацієнтів*

У групі пацієнтів з ПБД ступінь АБР МО статистично значимо відрізнявся в контрольні терміни ( $p<0,001$ ) (табл. 4).

Аналіз отриманих результатів показав тенденцію до зменшення частоти антибіотикочутливих МО і збільшення частоти виділення АБР штамів на етапах дослідження. Так, частота виділення AMRnegative ізолятів статистично значимо знизилась з 78,6% на етапі ПБД до 9,5% на післяопераційному етапі (AMRneg I проти AMRneg II,  $p<0,001$ ; AMRneg I про-

ти AMRneg III,  $p<0,001$ ; AMRneg II проти AMRneg III,  $p=0,002$ ).

Частота виявлення MDR мікрофлори на II етапі була статистично значимо вищою інтраопераційно порівняно з дренуванням на 40,4%, однак не відрізнялась від III етапу (MDR I проти MDR II,  $p<0,001$ ; MDR I проти MDR III,  $p<0,001$ ; MDR II проти MDR III,  $p=0,5$ ).

На I етапі XDR та PDR мікрофлора не висівалась, однак на II та III етапах визначались XDR- та PDR-позитивні ізоляти. Причому частота виявлення XDR- та PDR-позитивних МО достовірно збільшилась в післяопераційному періоді та порівняно з інтраопераційним на 7,1%, відповідно ( $p=0,031$ ).

У пацієнтів групи В ступінь АБР МО також статистично значимо відрізнявся в контрольні терміни ( $p<0,001$ ) (табл. 5).

Аналіз результатів показав, що інтраопераційно висівались виключно антибіотикочутливі ізоляти, а в післяопераційному періоді в рівній мірі висівались як антибіотикочутливі, так і мультирезистентні МО (51,90%).

Групи статистично відрізнялись за ступенем антибіотикочутливості на етапі інтраопераційного забору матеріалу для бактеріологічного дослідження ( $\chi^2=100,5$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 3 та рис. 4).

Таблиця 4

**Частота антибіотикорезистентності виділених ізолятів у групі А в залежності від етапу забору матеріалу на бакпосів**

Антибіотико-резистентність	Результат	Етап лікування			P
		ПБД	Інтраопераційно	Післяопераційно	
AMRneg	Позитивний	66 (78,60%)	10 (11,90%)	8 (9,50%)	<0,001
	Негативний	18 (21,40%)	74 (88,10%)	76 (90,50%)	
MDR	Позитивний	26 (31,0%)	60 (71,40%)	58 (69,00%)	<0,001
	Негативний	58 (69,0%)	24 (28,60%)	26 (31,00%)	
XDR	Позитивний	-	13 (15,50%)	19 (22,6%)	<0,001
	Негативний	84 (100,0%)	71 (84,50%)	65 (77,40%)	
PDR	Позитивний	-	1 (1,20%)	7 (8,30%)	0,002
	Негативний	84 (100,0%)	83 (98,80%)	77 (91,7%)	

*Примітка.* AMRneg – антибіотикорезистентність відсутня, MDR – мультирезистентність, XDR – полірезистентність, PDR – панрезистентність

Таблиця 5

**Частота антибіотикорезистентності виділених ізолятів у групі В в залежності від етапу забору матеріалу на бакпосів**

Антибіотико-резистентність	Результат	Етап лікування		P
		Інтраопераційний	Післяопераційний	
AMRneg	Позитивний	52 (100,0%)	27 (51,9%)	<0,001
	Негативний	-	25 (48,1%)	
MDR	Позитивний	-	27 (51,9%)	<0,001
	Негативний	52 (100,0%)	25 (48,1%)	

*Примітка:* AMRneg – антибіотикорезистентність відсутня, MDR – мультирезистентність

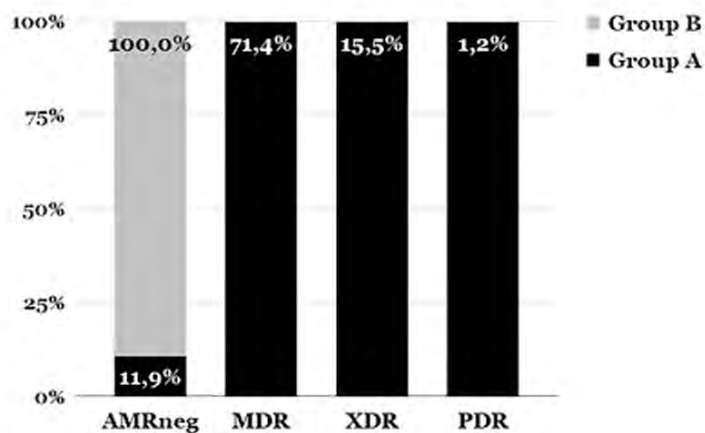


Рис. 3. Розподіл антибіотикочутливості мікроорганізмів на II етапі забору матеріалу в групах дослідження

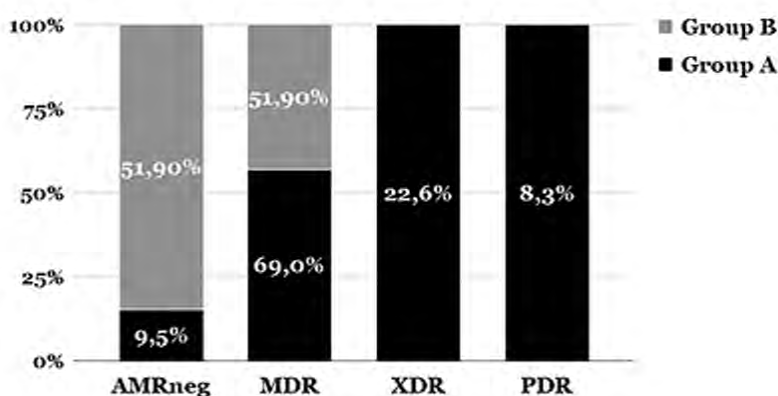


Рис. 4. Розподіл антибіотикочутливості мікроорганізмів на III етапі забору матеріалу в групах дослідження

Зокрема, на II етапі групи статистично відрізнялись за частотою виявлення AMR negative. В групі пацієнтів з ПДБ AMR negative була статистично значимо нижчою порівняно з пацієнтами, яким ПДБ не виконували, на 88,9% ( $\chi^2 = 100,5$ ,  $p < 0,001$ ). Тоді як MDR, XDR та PDR-позитивні штами висівались лише в групі з ПБД.

За допомогою регресійного аналізу Кокса виявлено залежність між часом після виконання ПБД до операції та розвитком АБР флори. Тривалість ЕБС з кожним днем підвищує ризик розвитку АБР флори на HR 0,17 (95% ВІ 0,07- 0,4),  $p < 0,001$ ; ЧЧХС на HR 0,59 (95% ВІ 0,95- 0,98),  $p < 0,042$ .

Групи дослідження також статистично відрізнялись за ступенем антибіотикочутливості на етапі післяопераційного забору матеріалу для бактеріологічного дослідження ( $\chi^2 = 74,42$ ,  $p < 0,001$ ).

Так, у післяопераційному періоді AMR negative ізоляти статистично частіше на 42,4% висівались в групі без ПБД, порівняно з пацієнтами, яким виконували ПБД ( $\chi^2 = 54,42$ ,  $p < 0,001$ ), однак групи не відрізнялись за частотою MDR-мікрофлори ( $\chi^2 = 4,02$ ,  $p = 0,045$ ). XDR та PDR-позитивні культури виявлялись лише в групі А.

#### Антибіотикочутливість МО у досліджуваної когорти пацієнтів

Під час бактеріологічного дослідження перевіряли чутливість МО на такі антибіотикопрепарати: ампіцилін-сульбактам, цефтазидим, цефоперазон-сульбактам, ципрофлоксацин, левофлоксацин, піперацилін-тазобактам, меропенем, ванкоміцин.

При аналізі отриманих даних встановлено, що частота чутливості до того чи іншого антибіотика у групі А статистично відрізнялась на I та II етапах забору матеріалу ( $p < 0,001$ ) (табл. 6).

Апостеріорний аналіз показав, що на момент основного оперативного втручання відсоток чутливих МО до ампіциліну-сульбактаму, цефтазидиму, ципрофлоксацину, цефоперазону-сульбактаму, левофлоксацину, та піперациліну-тазобактаму статистично значимо зменшився з дрениванням на 26,2%, 65,5%, 65,5%, 17,9% та 17,9%, відповідно, порівняно з етапом ПБД ( $p < 0,001$ ). Однак статистично значимої різниці між відсотками МО, чутливих до меропенему та ванкоміцину, не виявлено.

У групі В також відмічалась статистично значимі відмінності в частоті чутливості виділених ізолятів до досліджуваних антибіотиків ( $p < 0,001$ ) (табл. 7).

Розподіл чутливості мікроорганізмів до антибіотиків на основі результатів бактеріологічного дослідження в групі А

Антибіотик	Результат	Етап лікування		P
	Чутливість	ПБД	Інтраопераційний	
Ампіцилін-сульбактам	Позитивний	32 (38,10%)	10 (11,90%)	<0,001
	Негативний	52 (61,90%)	74 (88,10%)	
Цефтазидим	Позитивний	65 (77,40%)	10 (11,90%)	<0,001
	Негативний	19 (22,60%)	74 (88,10%)	
Ципрофлоксацин	Позитивний	65 (77,40%)	10 (11,90%)	<0,001
	Негативний	19 (22,60%)	74 (88,10%)	
Цефоперазон-сульбактам	Позитивний	84 (100,00%)	69 (82,10%)	<0,001
	Негативний	-	15 (17,90%)	
Левовфлоксацин	Позитивний	84 (100,00%)	69 (82,10%)	<0,001
	Негативний	-	15 (17,90%)	
Піперацилін-тазобактам	Позитивний	84 (100,00%)	69 (82,10%)	<0,001
	Негативний	-	15 (17,90%)	
Меропенем	Позитивний	84 (100,00%)	82 (98,80%)	1,0
	Негативний	-	1 (1,20%)	
Ванкоміцин	Позитивний	26 (100,00%)	21 (80,80%)	0,5
	Негативний	-	5(19,20%)	

Таблиця 7

Розподіл чутливості мікроорганізмів до антибіотиків на основі результатів бактеріологічного дослідження в групі В

Антибіотик	Результат	Етап лікування		P
	Чутливість	Інтраопераційний	Післяопераційний	
Ампіцилін-сульбактам	Позитивний	27 (51,90%)	4 (7,70%)	<0,001
	Негативний	25 (48,10%)	48 (92,30%)	
Цефтазидим	Позитивний	46 (88,50%)	9 (17,30%)	<0,001
	Негативний	6 (11,50%)	43 (82,70%)	
Ципрофлоксацин	Позитивний	45 (86,50%)	9 (17,30%)	<0,001
	Негативний	7 (13,50%)	43(82,70%)	
Цефоперазон-сульбактам	Позитивний	52 (100,0%)	52 (100,0%)	not defined*
	Негативний	-	-	
Левовфлоксацин	Позитивний	49 (94,20%)	52 (100,00%)	0,25
	Негативний	3 (5,80%)	-	
Піперацилін-тазобактам	Позитивний	52 (100,0%)	52 (100,0%)	not defined*
	Негативний	-	-	
Меропенем	Позитивний	52 (100,0%)	52 (100,0%)	not defined*
	Негативний	-	-	
Ванкоміцин	Позитивний	18 (100,0%)	15(100,0%)	not defined*
	Негативний	-	-	

*Примітка:* розрахунок критерія МакНемара неможливий, оскільки всі ізоляти на інтра- та післяопераційному етапі мали чутливість до цефоперазону, піперациліну, меропенему та ванкоміцину

Апостеріорний аналіз показав, що відсоток ізолятів, не чутливих до ампіциліну-сульбактаму, цефтазидиму та ципрофлоксацину, статистично значимо збільшився на 44,2%, 71,2% та 69,2%, відповідно,

порівняно з інтраопераційним етапом ( $p < 0,001$ ). Всі виділені МО в групі В були чутливими до цефтазидиму, піперациліну, меропенему та ванкоміцину як на інтра-, так і післяопераційному етапі. Статистично



значимої різниці між відсотком виділених ізолятів, чутливих до левофлоксацину, на обох етапах не виявлено ( $p=0,25$ ).

При порівнянні відсотку МО, чутливих до досліджуваних антибіотиків в обох групах на інтраопераційному етапі, встановлено, що групи статистично значимо відрізнялись за відсотком МО, чутливих до цефоперазону-сульбактаму ( $\chi^2= 10,44$ ,  $p=0,001$ ), ципрофлоксацину ( $\chi^2= 10,44$ ,  $p=0,001$ ), піпераціліну ( $\chi^2= 10,44$ ,  $p=0,001$ ) та ванкоміну ( $\chi^2= 3,29$ ,  $p=0,007$ ). Статистично значимої різниці у частоті виявлення МО, чутливих до ампіциліну-сульбактаму, цефтазидиму, ципрофлоксацину та меропенему, на інтраопераційному етапі в обох групах не виявлено (табл. 8).

Серед 84 пацієнтів групи А антибіотикотерапію до дренивання отримували 31 (36,9%) пацієнт, з них: ципрофлоксацин (20%), цефтріаксон (10%), цефоперазон-сульбактам (13,3%), левофлоксацин (16,7%) та цефтазидим (40%). Медіана тривалості антибіотикотерапії становила 7 (5-10) діб. При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що статистично значимого зв'язку між призначенням ципрофлоксацину, левофлоксацину та цефтазидиму на етапі ПБД та чутливих МО до цих антибіотиків на інтраопераційному етапі не виявлено ( $p>0,05$ ).

Серед 52 хворих групи В емпіричну антибіотикотерапію перед оперативним втручанням отримували 25% ( $n=13$ ) пацієнтів, з них 11 хворих – цефтазидимом і 2 – ципрофлоксацином. Медіана тривалості антибіотикотерапії становила 4 доби (3-5 діб). При

проведенні кореляційного аналізу, статистично значимого зв'язку не виявлено між частотою антибіотикочутливості МО до цефтазидиму та ципрофлоксацину на інтраопераційному етапі та проведенням емпіричної антибіотикотерапії цефтазидимом або ципрофлоксацином на передопераційному етапі ( $p>0,05$ ).

ОЖ пухлинного генезу є важливим клінічним діагнозом, що характеризується високим ризиком розвитку бактеріальної колонізації [15]. Приблизно у 70% пацієнтів з пухлинами ПБЗ спостерігається ОЖ [16], що проявляється гострим холангітом (ГХ) більше, ніж у 30% випадків [17]. Наявність ГХ, асоціюється з позитивною жовчною культурою в 59-93% випадках [15]. Кореляція між бактеріобілією і пухлинним ростом описується лише в декількох дослідженнях. Так, продемонстровано зв'язок між бактеріобілією та ампулярним раком [18]. Описано, що обструкція жовчних шляхів, пов'язана з пухлиною та біліарним стазом, сприяє колонізації бактерій [19]. Пацієнти з ОЖ мають вищий ризик розвитку бактеріальної флори, частково внаслідок інвазивних втручань [20]. Близько 50% пацієнтів потребують ПБД, що є частою причиною бактеріобілії [21]. За результатами нашого дослідження, гострий холангіт, діагностований до моменту виконання ПБД, був представлений у всіх пацієнтів групи А, та у 21 пацієнта групи В, що у 100% випадках був підтверджений позитивною Бі. За даними літератури, відсоток бактеріобілії у різних дослідженнях корелював від 13 до 99% ( $n = 26$  досліджень; IQR 85-94%), негативна флора була представлена від 0 до 56% ( $n =$

Таблиця 8

**Розподіл чутливості мікроорганізмів до антибіотиків на основі результатів бактеріологічного дослідження в групах дослідження**

Антибіотик	Результат	Етап лікування		P
	Чутливість	Група А	Група В	
Ампіцилін-сульбактам	Позитивний	10 (11,9%)	4 (7,7%)	0,43
	Негативний	74 (88,1%)	48 (92,3%)	
Цефтазидим	Позитивний	10 (11,9%)	9 (17,3%)	0,38
	Негативний	74 (88,1%)	43 (82,7%)	
Ципрофлоксацин	Позитивний	10 (11,9%)	9 (17,3%)	0,38
	Негативний	74 (88,1%)	43 (82,7%)	
Цефоперазон-сульбактам	Позитивний	69 (8,1%)	52 (100,0%)	0,001
	Негативний	15 (17,9%)	-	
Левофлоксацин	Позитивний	69 (82,1%)	52 (100,0%)	0,001
	Негативний	15 (17,9%)	-	
Піперацілін-тазобактам	Позитивний	69 (82,1%)	52 (100,0%)	0,001
	Негативний	15 (17,9%)	-	
Меропенем	Позитивний	82 (98,8%)	52 (100,0%)	0,43
	Негативний	1 (1,2%)	-	
Ванкоміцин	Позитивний	21 (80,8%)	15 (100,0%)	0,07
	Негативний	5 (19,2%)	-	

25 досліджень; IQR 14-30%). У порівнянні – рівень БІ вищий у пацієнтів з ПБД (значення медіани серед усіх досліджень: 86 проти 25%; RR 3.27; 95% ВІ 2.42-4.42;  $p < 0.001$ ) [22]. Також ПБД визначено незалежним предиктором ризику появи MDR-флори [23], що сприяє розвитку післяопераційних ускладнень [24] за рахунок інтраопераційної колонізації хірургічного поля [25], що підтверджено результатами нашого дослідження – на II етапі лікування у групі А – MDR-флора була статистично значимо вищою інтраопераційно, порівняно з дренажуванням, на 40,4%. Також у даній групі пацієнтів виявлено розвиток XDR- та PDR-флори на II-III етапах лікування, що відрізняло дві групи пацієнтів. Проте аналіз результатів пацієнтів без ПБД показав, що інтраопераційно висівались виключно антибіотикочутливі ізоляти, а в післяопераційному періоді в рівній мірі, як антибіотикочутливі, так і MDR МО (51,90%).

Найчастіше бактеріальна інфекція (БІ) представлена моноінфекцією, інвазивне втручання біліарного тракту сприяє розвитку полімікробної флори [26], дана гіпотеза підтверджена нашим дослідженням. Так, БІ, ідентифікована на I етапі дослідження у пацієнтів групи А, була представлена моноінфекцією у 54,8% пацієнтів, а у 45,2% випадках – полімікробною флорою. На II та III етапах лікування переважала мікстфлора – 89,3% та 85,7% випадків, відповідно. У групі В інтраопераційно флора була представлена у 96,2% випадках моноінфекцією, тоді як у післяопераційному періоді – у 42,3% випадках. Холецистектомія в анамнезі також асоціюються з підвищеним рівнем бактеріобілії від 93 до 100%, саме тому в нашому дослідженні пацієнти з вказаним оперативним втручанням були виключені з аналізу. Продемонстровано, що МО, виявлені в інтраопераційній культурі жовчі, у 50% були ідентичні МО, ідентифікованих з післяопераційних септичних джерел [23]. За результатами нашого дослідження, МО, що були виявлені в ексудаті дренажів, статистично не відрізнялися від МО, ідентифікованих інтраопераційно. Дані систематичного літературного огляду та мета-аналізу показали, що флора, яку найчастіше культивували з інтраопераційних зразків жовчі, була представлена: видами *Enterococcus* (51%), *Kl.pneumoniae* (28%) і *E. coli* (27%) [1]. Найпоширеніші МО, ізольовані в передопераційних посівах жовчі, були *E.faecalis* (29,0%), *E.auroginosa* (17,7%), *A.baumannii* (16,1%) та *E.faecium* (14,5%). Серед МО, виділених з вогнища інфекції у післяопераційному періоді, переважали *E.faecalis* (50,0%), *E.auroginosa* (25,9%) та *E.faecium* (25,9%). Відповідність між передопераційними та післяопераційними МО жовчі становила (22,2-50,0%) [26]. Флора, що переважала у інтраопераційних посівах, була: *Enterococcus spp.* ( $n = 48$ , або 5%), *Kl. pneumoniae* ( $n = 24$ , або 3%) та *Enterobacter spp.* ( $n = 17$ , або 2%) [27]. МО, що переважали у нашому дослідженні на кожному етапі

лікування у групі А, були представлені *E.coli* (34%), *Kl. pneumoniae* (21%), *A.baumannii* (12%), *E.faecalis* (9%). У групі В флора була представлена найчастіше *E.coli* (32%), *Kl. pneumoniae* (6%), *C.frendii* (17%), *E.faecalis* (18%), *St.saprophyticus* (13%). Тривалість біліарного стентування має свої недоліки: підвищена ймовірність повторних епізодів холангіту, бактеріальної колонізації, запалення та фіброзу в стінці жовчної протоки, що може ускладнювати етап формування гепатикоєноанастомозу та підвищувати ризик його неспроможності [28]. Дослідження [29] стверджують, що тривалість ПБД більше 28 діб, може бути ризиком ретроградної інфекції незалежно від типу дренажування, що тотожно з даними [30], які вказують на ризик передопераційного холангіту та розвитку MDR-флори у пацієнтів з ПБД більше 29 діб. Аналіз даних власного дослідження також підтвердив кореляцію між тривалою біліарною декомпресією та розвитком MDR-флори. Передопераційна антибіотикопрофілактика широкого спектру дії у пацієнтів з ПБД призводить до підвищення рівня АБР до піперациліну-тазобактаму (59% проти 18,9% пацієнтів, яким антибіотикопрофілактика не виконувалася;  $p < 0.001$ ), ципрофлоксацину (65% проти 16,2%, відповідно;  $p < 0.001$ ) та імipенему (51% проти 16,7%;  $p < 0,001$ ), проте АБР до ампіциліну-сульбактаму (71% проти 55,3%;  $p = 0,125$ ) не була статистично виявлена за результатами аналізу інших дослідників [31]. При оцінці даних нашого дослідження у групі пацієнтів з ПБД апостеріорний аналіз показав, що на момент основного оперативного втручання відсоток чутливих МО до ампіциліну-сульбактаму значимо зменшився з дренажуванням на 26,2%, відповідно, порівняно з етапом ПБД ( $p < 0,001$ ). При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що статистично значимого зв'язку між призначенням ципрофлоксацину, левофлоксацину та цефтазидиму на етапі ПБД та чутливих МО до цих антибіотиків на інтраопераційному етапі не виявлено ( $p > 0,05$ ), що відповідало і результатам групи пацієнтів без ПБД при проведенні емпіричної антибіотикотерапії цефтазидимом або ципрофлоксацином на передопераційному етапі ( $p > 0.05$ ). У результаті чого вважаємо дані види антибактеріальних препаратів препаратами вибору у веденні пацієнтів з ОЖ пухлинного генезу та ГХ у нашій клініці.

## ВИСНОВКИ

Бактеріальна інфекція, що викликає холангіт, у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу, виявлена первинно під час інтервенційних методів біліарної декомпресії, не являється їх ускладненням.

Біліарна декомпресія є фактором ризику появи MDR-флори.

Кожний додатковий день з біліарним дренажем збільшує ймовірність розвитку антибіотикорезистентності на HR 0,17 (95% ВІ 0,07-0,4),  $p < 0,001$  при

ендобіліарному стентуванні, і на HR 0,59 (95% ВІ 0,95- 0,98),  $p < 0,042$  – при черезшкірному черезпечінковому стентуванні.

Рутинне виконання посіву жовчі, знання внутрішньолікарняного мікробного фону та показників його резистентності, первинна методика фарбування за Грамом дозволяє застосувати ранню цільову антибіотикотерапію, що попереджує розвиток резистентності флори та покращує якість перебігу післяопераційного періоду.

Чітке дотримання ескалаційних схем антибіотикотерапії на кожному етапі лікування може попереджувати розвиток MDR-флори.

Розробка нових методик для попередження розвитку стент-асоційованої колонізації МО є важливим кроком у запобіганні бактеріобілії.

**Конфлікт інтересів.** Автори засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів.

**Інформація про фінансування.** Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування

## REFERENCES

- Muessle B, Hempel S, Kahlert C, Distler M, Weitz J, Welsch T. Prognostic impact of bacterobilia on morbidity and postoperative management after pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgery*. 2018; 42(9): 2951-2962. DOI: 10.1007/s00268-018-4546-5  
View at:  
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00268-018-4546-5>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29464345/>
- Zhou H F, Huang M, Ji J S, Zhu H D, Lu J, Guo J H, Chen Li, Zhong B-Y, Zhu G-Y, Teng G-J. Risk prediction for early biliary infection after percutaneous transhepatic biliary stent placement in malignant biliary obstruction. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2019; 30(8): 1233-1241. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.03.001  
View at:  
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1051044319302921?via%3Dihub>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31208946/>
- Lee JG. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 6(9):533-41. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.126  
View at:  
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2009.126>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19652653/>
- Moole H, Bechtold M, Puli S R. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World journal of surgical oncology*. 2016; 14(1):1-11. DOI: 10.1186/s12957-016-0933-2  
View at:  
Publisher Site: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-016-0933-2>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400651/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4940848/>
- Pavlidis E T, Pavlidis T E. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2018; 17(1): 17-21. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008  
View at:  
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1499387218300158?via%3Dihub>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29428098/>
- Fong Z V, McMillan M T, Marchegiani G, Sahara K, Malleo G, De Pastena M, Loehrer A P, Lee G C, Ferrone C R, Chang D C, Hutter M M, Drebin J A, Bassi C, Lillemoe K D, Vollmer C M, Castillo C F-D. Discordance between perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection cultures in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JAMA surgery*. 2016; 151(5): 432-439. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.4510  
View at: Publisher Site: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2478330>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26720272/>
- Sugawara G, Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, Yamaguchi J, Mizuno T, Yagi T, Nagino M. Preoperative biliary colonization/infection caused by multidrug-resistant (MDR) pathogens in patients undergoing major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection. *Surgery*. 2018; 163(5): 1106-1113. DOI: 10.1016/j.surg.2017.12.031  
View at:  
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039606018300011?via%3Dihub>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398033/>
- Lee P J, Podugu A, Wu D, Lee A C, Stevens T, Windsor J A. Preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2018; 20(6): 477-486. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.12.007  
View at:  
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1365182X17311942?via%3Dihub>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29526466/>
- Kulezneva Yu V, Melekhina OV, Efanov MG, Alikhanov RB, Musatov AB, Ogneva A Yu, Tsvirkun VV. Disputable issues of biliary drainage procedures in malignant obstructive jaundice. *Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): 111-122. DOI: 10.16931/1995-5464.20194111-122. [in Russian]  
View at:  
Publisher Site: [https://hepato.elpub.ru/jour/article/view/463?locale=ru\\_RU](https://hepato.elpub.ru/jour/article/view/463?locale=ru_RU)
- Shen Z, Zhang J, Zhao S, Zhou Y, Wang W, Shen B.

- Preoperative biliary drainage of severely obstructive jaundiced patients decreases overall postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: a retrospective and propensity score-matched analysis. *Pancreatology*. 2020; 20(3): 529-536. DOI: 10.1016/j.pan.2020.02.002  
View at:  
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1424390320300387?via%3Dihub>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107192/>
11. Adler D G, McEntire D. Current Management of Ascending Cholangitis. *Practical Gastroenterology*. 2018 November; 7:28-45.  
View at:  
URL: <https://practicalgastro.com/wp-content/uploads/2019/07/Current-Management-of-Ascending-Cholangitis.pdf>
  12. Tokyo Guidelines for Acute Cholangitis. 2018.  
View at:  
URL: <https://www.mdcalc.com/tokyo-guidelines-acute-cholangitis-2018>
  13. Magiorakos A P, Srinivasan A, Carey R B, Carmeli Y, Falagas M E, Giske C G, Harbarth S, Hindler J F, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson D L, Rice L B, Stelling J, Struelens M J, Vatopoulos A, Weber J T, Monnet D L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection*. 2012; 18(3): 268-281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x  
View at:  
Publisher Site: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)61632-3/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)61632-3/fulltext)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21793988/>
  14. [Determination of susceptibility to antibacterial drugs based on IPC limit values according to EUCAST in 11.0] [in Ukrainian]  
View at:  
Publisher Site: [https://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria\\_quality\\_control/](https://www.eucast.org/ast_of_bacteria_quality_control/)
  15. Ahmed M. Acute cholangitis – an update. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2018; 9(1): 1-7. DOI: 10.4291/wjgp.v9.i1.1.  
View at:  
Publisher Site: <https://www.wjgnet.com/2150-5330/full/v9/i1/1.htm>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487761/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5823698/>
  16. Matsubara T, Nishida T, Hayashi S, Shimakoshi H, Tomimaru Y, Takahashi K, Nakamatsu D, Matsumoto K, Yamamoto M, Inada M. Comparison of double-layer large-diameter and conventional small-diameter plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable distal malignant biliary obstruction. *Scientific Reports*. 2020; 10: article number: 13222. DOI: 10.1038/s41598-020-70183-y  
View at:  
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-70183-y>  
PubMed: PubMed Central:
  17. Klimczak T, Kaczka K, Klimczak J, Tyczkowska-Sieroń E, Tyczkowska A. Primary bacterial culture of bile and pancreatic juice in tumor related jaundice (TROJ)-is ascending cholangitis always our fault? *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2018; 53(12): 1569-1574. DOI: 10.1080/00365521.2018.1542454  
View at:  
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365521.2018.1542454?journalCode=i-gas20>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621478/>
  18. Cortes A, Sauvanet A, Bert F, Janny S, Sockeel P, Kianmanesh R, Ponsot P, Ruszniewski P, Belghiti J. Effect of bile contamination on immediate outcomes after pancreaticoduodenectomy for tumor. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006; 202(1): 93-9. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.09.006  
View at:  
Publisher Site: [https://www.journalacs.org/article/S1072-7515\(05\)01435-3/fulltext](https://www.journalacs.org/article/S1072-7515(05)01435-3/fulltext)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16377502/>
  19. Limongelli P, Pai M, Bansal D, Thiallinagam A, Tait P, Jackson J, Habib N A, Williamson RCN, Jiao LR. Correlation between preoperative biliary drainage, bile duct contamination, and postoperative outcomes for pancreatic surgery. *Surgery*. 2007; 142(3): 313-318. DOI: 10.1016/j.surg.2007.04.022  
View at:  
Publisher Site: [https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(07\)00279-6/fulltext](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(07)00279-6/fulltext)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17723881/>
  20. Narkhede R, Desai G, Pande P. Bacteriobilia in Hepato-Pancreato-Biliary Surgery: an Enemy or a Friend in Disguise? *Indian Journal of Surgery*. 2019; 81(5): 479-484. DOI: 10.1007/s12262-019-01933-0  
View at:  
Publisher Site: <https://www.springermedizin.de/bacteriobilia-in-hepato-pancreato-biliary-surgery-an-enemy-or-a-17036908>
  21. Krüger CM, Adam U, Adam T, Kramer A, Heidecke CD, Makowiec F, Riediger H. Bacteriobilia in pancreatic surgery-conclusions for perioperative antibiotic prophylaxis. *World journal of gastroenterology*. 2019; 25(41): 6238-47. DOI: 10.3748/wjg.v25.i41.6238  
View at:  
Publisher Site: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v25/i41/6238.htm>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31749594/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6848011/>
  22. Herzog T, Belyaev O, Hessam S, Suelberg D, Janot M, Schrader H, Schmidt WE, Anders A, Uhl W, Mueller CA. Bacteriobilia with resistant microorganisms after preoperative biliary drainage – the influence of bac-

- teria on postoperative outcome. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2016; 47(7): 827-835. DOI: 10.3109/00365521.2012.679684  
View at:  
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365521.2012.679684?journalCode=i-gas20>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22507076/>
23. Fong ZV, McMillan MT, Marchegiani G, Sahora K, Malleo G, De Pastena M, Loehrer AP, Lee GC, Ferrone CR, Chang DC, Hutter MM, Drebin JA, Bassi C, Lillemoe KD, Vollmer CM, Fernández del Castillo C. Discordance between perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection cultures in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JAMA surgery*. 2016; 151(5): 432-439. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.4510  
View at:  
Publisher Site: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2478330>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26720272/>
24. Darnell EP, Wang TJ, Lumish MA, Hernandez-Barco YG, Weniger M, Casey BW, Qadan M, Lillemoe KD, Ferrone CR, Fernández del Castillo C, Krishnan K. Preoperative cholangitis is an independent risk factor for mortality in patients after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *The American Journal of Surgery*. 2021; 221(1):134-140. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.025  
View at:  
Publisher Site: [https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610\(20\)30479-7/fulltext](https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610(20)30479-7/fulltext)  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32847686/>
25. Sahora K, Morales Oyarvide V, Ferrone C, Fong ZV, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernández del Castillo C. Preoperative biliary drainage does not increase major complications in pancreaticoduodenectomy: a large single center experience from the Massachusetts General Hospital. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2016; 23(3): 181-187. DOI: 10.1002/jhbp.322  
View at:  
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhbp.322>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26768943/>
26. Tanaka K, Nakamura T, Imai S, Kushiyama H, Miyasaka D, Nakanishi Y, Asano T, Noji T, Tsuchikawa T, Okamura K, Shichinohe T, Hirano S. The use of broad-spectrum antibiotics reduces the incidence of surgical site infection after pancreatoduodenectomy. *Surgery today*. 2018; 48(9): 825-834. DOI: 10.1007/s00595-018-1658-3  
View at:  
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00595-018-1658-3>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29687153/>
27. Maatman TK, Weber DJ, Qureshi B, Ceppa EP, Nakeeb A, Schmidt CM, Zyromski NJ, House MG. Does the microbiology of bacteremia drive postoperative complications after pancreatoduodenectomy? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2020 Nov; 24(11):2544-2550. DOI: 10.1007/s11605-019-04432-5  
View at:  
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11605-019-04432-5>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31745903/>
28. Kagedan DJ, Mosko JD, Dixon ME, Karanicolas PJ, Wei AC, Goyert N, Li Q, Mittmann N, Coburn NG. Changes in preoperative endoscopic and percutaneous bile drainage in patients with periampullary cancer undergoing pancreaticoduodenectomy in Ontario: effect on clinical practice of a randomized trial. *Current Oncology*. 2018; 25(5): e430-e435. DOI: 10.3747/co.25.4007  
View at:  
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/1718-7729/25/5/4007>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30464694/>  
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209556/>
29. Itoyama R, Okabe H, Nakao Y, Yusa T, Nakagawa S, Imai K, Hayashi H, Yamashita Y-I, Baba H. The pivotal predictor of severe postoperative complications of pancreatoduodenectomy: complex links of bacterial contamination from preoperative biliary drainage. *Surgery Today*. 2020; 50(12):1594-1600. DOI: 10.1007/s00595-020-02061-z  
View at:  
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00595-020-02061-z>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651685/>
30. Kaneko T, Imaizumi H, Kida M, Miyata E, Yamauchi H, Okuwaki K, Iwai T, Koizumi W. Influence of cholangitis after preoperative endoscopic biliary drainage on postoperative pancreatic fistula in patients with middle and lower malignant biliary strictures. *Digestive Endoscopy*. 2018; 30(1): 90-97. DOI: 10.1111/den.12894  
View at:  
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/den.12894>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475221/>
31. Scheufele F, Aichinger L, Jäger C, Demir IE, Schorn S, Sargut M, Erkan M, Kleeff J, Friess H, Ceyhan GO. Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with periampullary cancer. *Journal of British Surgery*. 2017; 104(2): e182-e188. DOI: 10.1002/bjs.10450  
View at:  
Publisher Site: <https://academic.oup.com/bjs/article/104/2/e182/6123066>  
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28121036/>

Article history:  
Received: 31.11.2021  
Revision requested: 15.12.2021  
Revision received: 18.11.2021  
Accepted: 23.12.2021  
Published: 30.12.2021

## ОЦЕНКА ХАРАКТЕРА МИКРОБНОЙ ФЛОРЫ НА ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОБТУРАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХОЙ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

*Дронов А.И., Ковальська І.А., Насташенко І.Л., Левченко Л.В., Щигель І.А.,  
Онищенко М.А., Малыш А.А.*

*Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, Київ, Україна*

lev4enkolv@gmail.com

**Актуальность.** Целесообразность выполнения предоперационной билиарной декомпрессии (ПБД) остается спорным вопросом у пациентов со злокачественной обтурационной желтухой (ОЖ), из-за повышенного риска развития мультирезистентной, в большинстве случаев, катетер-ассоциированной микрофлоры и послеоперационных осложнений инфекционного характера. Поэтому анализ билиарной инфекции (БИ) и ее антибиотикочувствительность позволит улучшить лечение и уменьшить уровень послеоперационных осложнений у пациентов с резектабельными опухолями панкреатобилиарной зоны.

**Цель:** оценить характер микробной флоры на этапах лечения у пациентов с ОЖ опухолевого генеза.

**Материалы и методы.** Проспективное одноцентровое когортное исследование 136 пациентов с ОЖ. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от проведения билиарной декомпрессии на дооперационном этапе: группа А (n=84) – пациенты, которым выполняли желчную декомпрессию; группа В (n=52) – пациенты, которым билиарную декомпрессию не выполняли. Забор материала (желчь, выделение из дренажей) для бактериологического исследования осуществляли в группе А в три этапа: 1) во время ПБД (I этап); 2) во время основного оперативного вмешательства – пунктат из холедоха или посев эндобилиарного стента (II этап – интраоперационный) и в послеоперационном периоде на 3-5 сутки – посев экссудата из просвета дренажей (III этап – постоперационный). В группе В забор материала осуществляли – интраоперационно и постоперационно. Объект исследования – микробные изоляты, выделенные в вышеуказанные сроки из желчи, идентифицированные по общепринятым методикам бактериологической лаборатории. Изучалась аэробная и факультативно-анаэробная флора. Таксономическую структуру микроорганизмов (МО) оценивали по уровню приобретенной антимикробной резистентности, стратифицированной European Centre for Disease Control. Во время бактериологического исследования проверяли чувствительность МО на следующие антибиотикопрепараты: ампициллин-сульбактам, цефтазидим, цефоперазон-сульбактам, цiproфлоксацин, левофлоксацин, пиперациллин-тазобактам, меропенем, ванкомицин.

**Результаты.** БИ, идентифицированная на I этапе исследования, была представлена моноинфекцией у 54,8% пациентов, а в 45,2% случаях – полимикробной флорой. На II и III этапах лечения преобладала микстфлора – 89,3% и 85,7% случаев, соответственно. В группе А на этапе ПБД наиболее часто была представлена E.coli (44,5%), а на интра- и послеоперационном этапах – E.coli (34,1% и 26,8%) и K1.pneumoniae (20,8% и 28,0%). В группе В моноинфекция была представлена в 96,2% случаях на интраоперационном этапе, тогда как в постоперационном периоде только в 42,3% случаях. Флора, преобладавшая на II-III этапах группы В, была представлена E.coli (31,5% и 29,4%), E.faecalis (18,5% и 15,3%), C.frendii (16,7% и 11,8%).

**Выводы.** Бактериальная инфекция, вызывающая холангит, у пациентов с ОЖ опухолевого генеза, обнаружена первично во время интервенционных методов билиарной декомпрессии, не является их осложнением. ПБД является фактором риска появления мультирезистентной флоры. Каждый дополнительный день с билиарным дренажем увеличивает вероятность развития антибиотикорезистентности на HR 0.17 (95% BI 0.07-0.4),  $p < 0,001$  при эндобилиарном стентировании, а при чрезпеченочном стентировании – на HR 0.59 (95% BI 0.95-0.98),  $p < 0,042$ . Рутинное выполнение посева желчи, знание внутрибольничного микробного фона и показателей его резистентности, первичная методика окраски по Грамму позволяет применить раннюю целевую антибиотикотерапию, что предупреждает развитие резистентности флоры и улучшает качество послеоперационного периода. Четкое соблюдение эскалационной схемы антибиотикотерапии на каждом этапе лечения может предупреждать развитие мультирезистентной флоры. Разработка новых методик для предупреждения развития стент-ассоциированной колонизации МО является важным шагом в предотвращении бактериобилии.

**Ключевые слова:** предоперационная билиарная декомпрессия, антибиотикорезистентность, билиарная инфекция, антибиотикотерапия.

## EVALUATION OF THE CHARACTER OF MICROBIAL FLORA AT THE STAGES OF TREATMENT IN PATIENTS WITH MALIGNANT OBSTRUCTIVE JAUNDICE

*Dronov O.I., Kovalska I.O., Nastashenko I.L., Levchenko L.V., Shchigel I.A., Onishchenko M.O., Malish A.O.*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

lev4enkolv@gmail.com

**Relevance.** The feasibility of preoperative biliary decompression (PBD) remains controversial in patients with malignant biliary obstruction (MOJ), due to the increased risk of multidrug-resistant (MDR), in most cases, catheter-associated microflora and postoperative infection complications. Analysis of biliary infection (BI) and its antibiotic sensitivity is an important aspect of clinical management of patients with resectable tumors of the pancreatobiliary region, which will improve treatment outcomes and reduce postoperative complications.

**Objective:** to assess the nature of the microbial flora at the stages of treatment in patients with MOJ.

**Materials and methods.** Prospective single-center cohort study of 136 patients with OJ. Patients were divided into two groups depending on the conduct of biliary decompression in the preoperative stage: group A (n = 84) – patients who underwent biliary

decompression; group B (n = 52) – patients who did not perform biliary decompression. Collection of material (bile, drainage) for bacteriological examination was carried out in group A in three stages: 1) during PBD (stage I); 2) during the main surgery – ductus choledochus or endobiliary stent culture (stage II – intraoperative) and in the postoperative period for 3-5 days – culture of exudate from the drainage lumen (stage III – postoperative). In group B, material collection was performed – intraoperatively and postoperatively. The object of the study – microbial isolates, which were isolated in the above terms from the bile, which were identified by conventional methods of bacteriological laboratory. Aerobic and facultative anaerobic flora were studied. The taxonomic structure of microorganism (MO) was assessed by the level of acquired antimicrobial resistance, which is stratified by the European Center for Disease Control. During the bacteriological study, the sensitivity of MO to the following antibiotics was tested: ampicillin-sulbactam, ceftazidime, cefoperazone-sulbactam, ciprofloxacin, levofloxacin, piperacillin-tazobactam, meropenem, vancomycin.

**Results.** BI identified in I stage of the study was represented by monomicrobial in 54.8% of patients and in 45.2% of cases by polymicrobial flora. At the II and III stages of treatment, mixed flora prevailed - 89.3% and 85.7% of cases, respectively. In group A, *E. coli* was most often sown at the PDB stage (44.5%). *E. coli* (34.1% and 26.8%) and *Kl.pneumoniae* were sown most often at the intra- and postoperative stages (20.8% and 28.0%). In group B, monomicrobial flora was presented in 96.2% of cases at the intraoperative stage, while in the postoperative period only in 42.3% of cases. The flora that prevailed in stages II-III of group B was represented by *E. coli* (31.5% and 29.4%), *E. faecalis* (18.5% and 15.3%), *C.frendii* (16.7% and 11.8%).

**Conclusions.** Bacterial infection that causes cholangitis in patients with MOJ, detected primarily during interventional methods of biliary decompression is not a complication. PBD is a risk factor for MDR flora. Each additional day with biliary drainage increases the probability of developing antibiotic resistance by HR 0.17 (95% BI 0.07- 0.4),  $p < 0,001$  at endobiliary stent placement, and at percutaneous transhepatic biliary drainage by HR 0.59 (95% CI 0.95-0.98),  $p < 0.042$ . Routine performance of bile culture, knowledge of nosocomial microbial background and indicators of its resistance, the primary method of Gram staining allows the use of early targeted antibiotic therapy, which prevents the development of MDR flora and improves the quality of the postoperative period. Strict adherence to escalation antibiotic therapy scheme at each stage of treatment can prevent the development of MDR flora. The development of new techniques to prevent the development of stent-associated colonization of MO is an important step in preventing bacteriobilia.

**Key words:** preoperative biliary decompression, antibiotic resistance, biliary infection, antibiotic therapy.