

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

РОМАНЮК ВЛАДИСЛАВА ПАВЛІВНА

УДК 616.36-006.6-089.87-074:615.281.015.8:578.7

ДИСЕРТАЦІЯ

ІНФЕКЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ ОБШИРНИХ РЕЗЕКЦІЙ ПЕЧІНКИ

22«Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) Дисертація
містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів та текстів
інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Автор цифрового підпису В.П. Романюк

Наукові керівники Соловйова Галина Анатоліївна, д. мед. н., професор

Котенко Олег Геннадійович, д. мед. н., професор

Київ — 2025

АНОТАЦІЯ

Романюк В.П. Інфекційні ускладнення після обширних резекцій печінки.

— Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». — Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2025. Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної терапії – удосконалення менеджменту інфекційних ускладнень після обширних резекцій печінки у пацієнтів з біліарною обструкцією шляхом вивчення їх спектру, збудників, антибіотикорезистентності та вивчення факторів, що асоціюються з інфекційними ускладненнями.

Дослідження охоплює 105 пацієнтів, зокрема основну групу склали 52 пацієнти з гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою та метастазами колоректального раку в печінку з біліарною обструкцією, контрольна група була представлена 53 пацієнтами з гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою та метастазами колоректального раку в печінку без біліарної обструкції.

Критерії включення в дослідження були наступними: пацієнти чоловічої та жіночої статі у віці 18–75 років; гістологічне підтвердження ГЦК, ХК або метастази колоректального раку в печінку; наявність або відсутність біліарної обструкції у хворих на ГЦК, ХК, метастази колоректального раку в печінці, підтверджена КТ, мультипараметричною МРТ і, зокрема, МР-холангіографією; пухлина, яка потребує резекції більше або рівно 3 сегментів;

Критеріями виключення з дослідження були пацієнти з: рецидивами ГЦК або ХК; гострою бактеріальною інфекцією протягом 4 тижнів до обширної гепатектомії; обширною резекцією печінки в поєднанні з резекцією інших органів черевної порожнини, окрім жовчного міхура; інвазією воротної вени та перитонеальними метастазами; хірургічними втручаннями шляхом комбінації обширної резекції і радіочастотної абляції; повторними резекціями печінки, попереднім лікуванням ГЦК (наприклад, трансартеріальна хіміоемболізація або хіміотерапія).

Методи дослідження, які були використані в дослідження: загальноклінічні, лабораторні, мікробіологічні (ідентифікація виділених штамів за морфологічними, тінкторіальними, культуральними та ферментативними властивостями за допомогою мас-спектрометричного аналізатора; визначення чутливості виділених штамів до антибактеріальних препаратів диско-дифузійним методом з Synergy-тестом для індивідуального підбору антибіотиків), радіологічні (доплерографія, КТ з рентгеноконтрастуванням, мультипараметрична МРТ з магнітоконтрастуванням), статистичні методи обробки результатів.

При проведенні аналізу результатів дослідження було встановлено, що у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою та метастазами колоректального раку в печінку з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки інфекційні ускладнення виникали в 100% випадків, а у пацієнтів без біліарної обструкції у 34,0% випадків ($p_{1-2}=0,03$). У пацієнтів після обширних резекцій печінки з біліарною обструкцією достовірно частіше зустрічалися пневмонія (17,3%) ($p_{1-2}=0,03$), холангіт (15,4%) ($p_{1-2}=0,04$), інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з холангітом (11,5%) ($p_{1-2}=0,04$), інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з інфекціями центрального кровообігу (11,5%) ($p_{1-2}=0,04$).

За результати комплексного дослідження та аналізу факторів, що асоціюються зі збільшеним ризиком інфекційних ускладнень у пацієнтів після обширних резекцій печінки, було встановлено, що $IMT \geq 25$ кг/м², рівень альфа-фетопротейну >100 мкг/л, інтраопераційна крововтрата >400 мл, наявність біліарної обструкції в анамнезі та індекс коморбідності Charlson сприяє розвитку інфекційних ускладнень. Окремо при виконанні мультипараметричного МРТ у пацієнтів було проаналізовано вимірюваний коефіцієнт дифузії та вперше проведено кореляційний аналіз з частотою інфекційних ускладнень та встановлено, що при вимірюваному коефіцієнту дифузії менше $1,38 \times 10^{-3}$ мм²/с ризик інфекційного ускладнення збільшується.

За допомогою аналізу результатів мікробіологічних досліджень пацієнтів основної та контрольної групи виявлено, що при наявності біліарної обструкції в анамнезі після обширних резекцій печінки статистично значимо частіше в порівнянні

з пацієнтами без біларної обструкції ідентифікувались: *Staphylococcus aureus* ($p_{1,2} = 0,05$), *Enterococcus faecalis* ($p_{1,2} = 0,05$), *Enterococcus faecium* ($p_{1,2} = 0,04$), *Streptococcus mitis* ($p_{1,2} = 0,05$), *Streptococcus oralis* ($p_{1,2} = 0,04$) *Escherichia coli* ($p_{1,2} = 0,05$), *Acinetobacter baumannii* ($p_{1,2} = 0,05$), *Pseudomonas aeruginosa* ($p_{1,2} = 0,02$), *Klebsiella aerogenes* ($p_{1,2} = 0,04$), *Klebsiella pneumoniae* ($p_{1,2} = 0,05$), *Enterobacter aerogenes* ($p_{1,2} = 0,05$), *Candida* ($p_{1,2} = 0,05$), *Nakaseomyces glabratus* ($p_{1,2} = 0,05$).

Важливими при обробці результатів дослідження було визначити резистентність мікроорганізмів, які частіше були збудниками інфекційних ускладнень. Виявлено, що у пацієнтів з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки спостерігалась статистично значущо частіше ($p < 0,05$) резистентність *Staphylococcus aureus* до меронему, циластатину/іміпінему, левофлоксацину, ципрофлоксацину, гентаміцину, рифаксиміну, сульбактаму, сульбактаму/цефоперазону, піперациліну-тазобактаму; *Escherichia coli* до левофлоксацину, колістину, гентаміцину, рифаксиміну, сульбактам, сульбактаму/цефоперазону, навідміну від пацієнтів без біларної обструкції.

Наукова новизна дослідження. Вперше вивчено, що у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциною, холангіокарциною та метастазами колоректального раку в печінку з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки достовірно частіше зустрічались пневмонія – у 17,1% випадків, холангіт – у 14,3%, інфекції ділянки хірургічного втручання – у 28,6%, інфекції ділянки хірургічного втручання у поєднанні з холангітом – в 11,4%, інфекції ділянки хірургічного втручання у поєднанні з інфекціями центрального кровообігу – в 11,4%.

Вперше проаналізовано, що збудниками післяопераційних інфекційних ускладнень після обширних резекцій печінки є бактерії 15 видів, із них 48,4 % штамів мікроорганізмів, ізолюваних із біологічних виділень, – грампозитивні, 51,6 % – грамнегативні. Штами бактерій групи ESKAPE: у пацієнтів із гепатоцелюлярною карциною, холангіокарциною, метастазами колоректального раку в печінку і біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки грампозитивні бактерії

становили 30,9 %, грамнегативні – 32,8 %, у хворих без біліарної обструкції – 46,1 % і 36,9 % відповідно.

Встановлено, що для пацієнтів із первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки та біліарною обструкцією такі асоціації коморбідних хвороб, частіше пов'язані з виникненням інфекційних ускладнень печінки: артеріальна гіпертензія + серцева недостатність, артеріальна гіпертензія + серцева недостатність + цукровий діабет, артеріальна гіпертензія + венозна хвороба нижніх кінцівок + тромбофлебіт, артеріальна гіпертензія + гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба + хронічний гепатит, артеріальна гіпертензія + гіпотиреоз + метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, для хворих із первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки без біліарної обструкції — артеріальна гіпертензія + серцева недостатність, артеріальна гіпертензія + серцева недостатність + цукровий діабет, артеріальна гіпертензія + жовчнокам'яна хвороба, артеріальна гіпертензія + венозна хвороба нижніх кінцівок + тромбофлебіт, артеріальна гіпертензія + бронхіальна астма/хронічна обструктивна хвороба легень, артеріальна гіпертензія + гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба + хронічний гепатит.

Встановлено, що у пацієнтів з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки спостерігалась статистично значущо частіше ($p < 0,05$) резистентність *Staphylococcus aureus* до меронему, циластатину/іміпінему, левофлоксацину, цiproфлоксацину, гентаміцину, рифаксиміну, сульбактаму, сульбактаму/цефоперазону, піперациліну-тазобактаму; *Escherichia coli* до левофлоксацину, колістину, гентаміцину, рифаксиміну, сульбактам, сульбактаму/цефоперазону, навідміну від пацієнтів без біларної обструкції.

Вперше встановлено, що факторами, що асоціюються зі збільшеним ризиком інфекційних ускладнень у пацієнтів після обширних резекцій печінки є $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$, рівень альфа-фетопротейну $>100 \text{ мкг/л}$, інтраопераційна крововтрата $>400 \text{ мл}$, наявність біліарної обструкції в анамнезі та індекс коморбідності Charlson та вимірюваний коефіцієнт дифузії (ВКД) менше $1,38 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Практичне значення роботи. У пацієнтів з первинними пухлинами печінки та метастазами колоректального раку в печінку перед проведенням обширної резекції печінки або інтраопераційно слід проводити мікробіологічне дослідження жовчі, в тому числі з призначенням Synergy-тесту, беручи до уваги резистентність мікроорганізмів.

Пацієнтам з первинними пухлинами печінки та метастазами колоректального раку в печінку в разі емпіричного призначення антибіотикотерапії слід застосовувати сульбактам/цефоперазон, піперацилін-тазобактам, циластатин/іміпенем.

Пацієнтів з такими асоціаціями хвороб, як артеріальна гіпертензія + серцева недостатність та артеріальна гіпертензія + венозна хвороба нижніх кінцівок + тромбофлебіт на тлі біліарної обструкції слід розглядати, як ті, що асоціюються з частішим виникненням інфекційних ускладнень.

Також при плануванні менеджменту пацієнта брати до уваги, що такі фактори як збільшення $IMT \geq 25$ кг/м², рівень альфа-фетопротейну >100 мкг/л, інтраопераційна крововтрата >400 мл, наявність біліарної обструкції в анамнезі та індекс коморбідності Charlson слід розглядати як тих, що асоціюються з частішим виникненням інфекційним ускладненням та корегувати за можливістю дані стани.

Пацієнтам перед обширною резекцією печінки проводити мультипараметричне МРТ обстеження з вимірюванням коефіцієнту дифузії (ВКД) та пацієнтів зі значенням даного показника менше $1,38 \times 10^{-3}$ мм²/с розглядати як тих, що більш схильні до розвитку інфекційних ускладнень.

Результати дослідження дисертаційної роботи було впроваджено в навчальний процес на кафедрі внутрішніх хвороби стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та у клінічну практику в Медичному центрі «Універсальна клініка «Оберіг».

Ключові слова: печінка, інфекційні ускладнення, мікроорганізми, антибіотики, резекція печінки, оперативне втручання, антибіотикорезистентність,

коморбідність, злоякісне утворення, антибіотикопрофілактика, холангіт, прокальцитонін.

ABSTRACT

Romaniuk V.P. Infectious Complications After Extensive Liver Resections. -
Qualification Research Manuscript.

Dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in the field of Knowledge 22 "Health Care", specialty 222 "Medicine" — Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2025. This dissertation addresses a pressing issue in modern therapeutic practice — the optimization of infectious complication management following extensive liver resection in patients with biliary obstruction. The research explores the spectrum of postoperative infectious complications, their causative agents, antimicrobial resistance patterns and factors associated with their occurrence.

Relevance of the Topic. Surgical resection remains the cornerstone of radical treatment for primary and metastatic liver malignancies [N.A. Goldsmith, R.T. Woodburne, 1957; P. Herman et al., 2022]. Advances in surgical techniques and intensive care have significantly reduced morbidity and mortality after major hepatic resections [L.C. Franken et al., 2019; C. Benzing et al., 2022]. However, postoperative infections still occur in up to 50% of cases, remaining among the most frequent complications and contributing substantially to postoperative morbidity and mortality [Q. Chen et al., 2022; S. Knitter et al., 2023]. Infectious complications adversely affect patients' quality of life, exacerbating the primary disease and comorbidities, increasing the need for antimicrobial therapy, worsening prognosis, prolonging hospitalization, and contributing to the emergence of resistant pathogens [B. Pinchera et al., 2022]. The global spread of antibiotic resistance has significantly hindered effective antimicrobial therapy, with the World Health Organization identifying it as one of the major public health threats [I.H. Bereznyakov, 2020; D.M.P. De Oliveira et al., 2020; N.V. An et al., 2024]. ESKAPE pathogens are frequently implicated in such infections [J. Botelho et al., 2023; W.R. Miller et al., 2024]. Endogenous factors such as bile acids, salts, and medications may affect microbial resistance, particularly in patients with biliary obstruction and comorbidities [W.R. Agyeman et al., 2022; A. Boire et al., 2024; V.F. Qu et al., 2020; C. Yu et al., 2023].

In Ukraine and globally, comprehensive data on the management of patients with hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and colorectal liver metastases complicated by biliary obstruction after extensive liver resection are lacking [O.O. Kolesnyk et al., 2015; M. Kar et al., 2023].

Research Objective: To improve the management of infectious complications following extensive liver resections in patients with biliary obstruction by examining the spectrum of infections, causative pathogens, resistance patterns, and associated risk factors.

Research Tasks:

1. To study the frequency and spectrum of postoperative infectious complications after extensive liver resections in patients with hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and colorectal liver metastases, both with and without biliary obstruction.

2. To assess the influence of factors associated with the development of postoperative infectious complications in patients with hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and colorectal liver metastases, both with and without biliary obstruction.

3. To investigate the spectrum of pathogens responsible for postoperative infectious complications and the frequency of ESKAPE pathogens in patients with hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and colorectal liver metastases, both with and without biliary obstruction.

4. To assess the antimicrobial resistance of pathogens responsible for postoperative infectious complications after extensive liver resections in patients with hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and colorectal liver metastases, both with and without biliary obstruction.

Object of the Study: Infectious complications following extensive liver resections in patients with hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and colorectal liver metastases, both with and without biliary obstruction.

Subject of the Study – The spectrum of infectious complications, microbial species, and factors associated with their occurrence in the specified patient population.

Research Methods: Clinical data analysis (patient medical histories), laboratory and radiological examinations (Doppler ultrasound, contrast-enhanced CT, multiparametric

MRI), microbiological investigations (identification of isolates by morphological, staining, cultural, and enzymatic characteristics using mass spectrometry; antimicrobial susceptibility testing via disk diffusion and Synergy testing for personalized antibiotic selection), and statistical analysis.

The study involved 105 patients treated at the Universal Clinic "Oberig" (LLC "Kapital"), divided into two groups: Group 1 — 52 patients with biliary obstruction (7 with hepatocellular carcinoma, 28 with cholangiocarcinoma, 17 with colorectal liver metastases); Group 2 — 53 patients without biliary obstruction (25, 11, and 17, respectively). The groups were statistically comparable by age and sex. The average age in Group 1 was 60.2 ± 10.7 years and in Group 2 — 63.5 ± 11.4 years.

Scientific Novelty: Patients with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma with biliary obstruction had significantly higher rates of postoperative pneumonia (17.1%), cholangitis (14.3%), surgical site infections (28.6%), combined surgical site infections and cholangitis (11.4%), and combined surgical site and bloodstream infections (11.4%).

Fifteen bacterial species were isolated from biological samples; 48.4% were Gram-positive and 51.6% Gram-negative. ESKAPE pathogens were detected in 30.9% of patients with biliary obstruction and 46.1% without; Gram-negative strains constituted 32.8% and 36.9%, respectively.

For the first time in Ukraine, specific comorbidity patterns have been identified in patients with primary malignant and metastatic liver tumors. In patients with biliary obstruction, the most frequent comorbidity associations included: arterial hypertension + heart failure; arterial hypertension + heart failure + diabetes mellitus; arterial hypertension + chronic venous disease of the lower extremities + thrombophlebitis; arterial hypertension + gastroesophageal reflux disease + chronic hepatitis; arterial hypertension + hypothyroidism + metabolic-associated steatotic liver disease.

In contrast, patients without biliary obstruction were more commonly affected by the following combinations: arterial hypertension + heart failure; arterial hypertension + heart failure + diabetes mellitus; arterial hypertension + cholelithiasis; arterial hypertension + chronic venous disease of the lower extremities + thrombophlebitis; arterial hypertension +

bronchial asthma/chronic obstructive pulmonary disease; and arterial hypertension + gastroesophageal reflux disease + chronic hepatitis.

For the first time in Ukraine, it has been established that biliary obstruction in the context of comorbidities statistically significantly increases the resistance of *Enterococcus faecium* strains to cefuroxime and levofloxacin; *Staphylococcus aureus* — to meropenem and levofloxacin; *Klebsiella pneumoniae* — to meropenem, cefuroxime, and rifaximin; *Acinetobacter baumannii* — to meropenem, cefuroxime, levofloxacin, and rifaximin; *Pseudomonas aeruginosa* — to cefuroxime, levofloxacin, and rifaximin; and *Enterobacter* spp. — to meropenem, levofloxacin, and rifaximin.

Extensive liver resections in patients with primary and metastatic liver malignancies who present comorbidity clusters such as arterial hypertension + heart failure and arterial hypertension + chronic venous disease of the lower extremities + thrombophlebitis in the context of biliary obstruction are more frequently accompanied by postoperative infectious complications.

For the first time, the value of the apparent diffusion coefficient (ADC) measured during preoperative multiparametric MRI has been analyzed as a factor associated with postoperative infectious complications in patients undergoing extensive liver resections.

Practical Significance of the Study

1. In patients with primary liver tumors and colorectal liver metastases, microbiological analysis of bile — including Synergy testing — should be performed either preoperatively or intraoperatively prior to extensive liver resection.

2. In cases where empirical antibiotic therapy is required for patients with primary liver tumors and colorectal liver metastases, the following antimicrobials are recommended: cefoperazone-sulbactam, piperacillin-tazobactam, and imipenem-cilastatin.

3. Patients presenting with combined conditions such as arterial hypertension + heart failure and arterial hypertension + chronic venous disease of the lower extremities + thrombophlebitis in the context of biliary obstruction should be considered at higher risk for postoperative infectious complications. In patient management planning, particular attention should also be paid to risk factors such as body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m², alpha-

fetoprotein level $>100 \mu\text{g/L}$, longer duration of surgery, intraoperative blood loss exceeding 400 mL, history of biliary obstruction, and elevated Charlson Comorbidity Index — all of which are associated with increased incidence of infectious complications.

4. Prior to extensive liver resection, patients should undergo multiparametric MRI, including diffusion-weighted MRI with measurement of the apparent diffusion coefficient (ADC). Patients with an ADC value below $1.38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ should be considered more susceptible to developing postoperative infectious complications.

Publications. Based on the results of the dissertation, four scientific articles have been published, including two indexed in the Scopus scientometric database and two in peer-reviewed academic journals listed by the Ministry of Education and Science of Ukraine (Category B), as well as one abstract presented at a scientific and practical conference..

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Романюк В.П., Котенко О.Г., Соловйова Г.А. Спектр збудників та їхня резистентність у пацієнтів зі злоякісними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів із біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки. *Zaporozhye Medical Journal*. 2024;26(5):397-402. *(Аспірантом було сформовано ідею та дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та обробку результатів, виконано статистичний аналіз з подальшим узагальненням результатів та написанням статті).*
2. Романюк, В., Котенко, О., Соловйова, Г. (2024). Інфекції та спектр збудників у пацієнтів зі злоякісними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів із біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (4), 23–29. *(Аспірантом було сформовано ідею та дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та обробку результатів, виконано статистичний аналіз з подальшим узагальненням результатів та написанням статті).*
3. Романюк, В., Соловйова, Г. (2024). Вплив коморбідності на інфекційні ускладнення та антибіотикорезистентність збудників після великих резекцій печінки на тлі біліарної обструкції. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (4), 57–62. *(Аспірантом було сформовано ідею та дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та обробку результатів, виконано статистичний аналіз з подальшим узагальненням результатів та написанням статті).*
4. Романюк В.П, Мацієвський Т.Є.(2024) Інформативність дифузійно-зваженої МРТ при обстеженні хворих з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки. *Radiation diagnostics, radiation therapy*.15(1): 43-51. *(Аспірантом було сформовано ідею та дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та обробку результатів, виконано статистичний аналіз з подальшим узагальненням результатів та написанням статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Романюк В.П., Парій В.Д., Бабенко І.Б. Сучасні підходи до зменшення резистентності до антибактеріальних препаратів у пацієнтів після обширних резекцій печінки. Український науково-медичний журнал. 2024, 3, 148. *(Здобувач здійснив відбір пацієнтів, статистично проаналізував одержані дані, узагальнив та сформулював висновки, підготував тези до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	18
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ВИНИКНЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ОБШИРНИХ РЕЗЕКЦІЙ ПЕЧІНКИ(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	29
1.1.Первинні злоякісні та метастатичні пухлини печінки та жовчовивідних шляхів.....	29
1.2. Біліарна обструкція.....	31
1.3.Коморбідність хворих з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів.....	33
1.4. Мікробіом та мікробіота людини.....	35
1.5. Хірургічна резекція печінки.....	37
1.6. Післяопераційні інфекційні ускладнення.....	38
1.7. Ризики та предиктори післяопераційних інфекційних ускладнень.....	40
1.8. Група бактерій ESKAPE – основна причина післяопераційних інфекційних ускладнень.....	42
1.9. Антибіотикопрофілактика післяопераційних інфекційних ускладнень.....	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
2.1. Клінічна характеристика хворих основної та контрольної групи.....	50
2.2. Променева діагностика.....	55
2.3. Доопераційне планування резекції злоякісної пухлини печінки.....	56
2.4. Біохімічні дослідження.....	58
2.5. Методи мікробіологічних досліджень.....	58
2.5.1. Культивування ізолятів.....	58
2.5.2. Ідентифікація культур мікроорганізмів.....	60
2.5.3. Synergy-тест Диско-дифузійний метод.....	60
2.6. Статистична обробка результатів.....	62

РОЗДІЛ 3. ІНФЕКЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ ОБШИРНИХ РЕЗЕКЦІЙ ПЕЧІНКИ.....65

3.1. Інфекційні ускладнення у хворих зі первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки.....65

3.2. Спектр збудників інфекційних ускладнень у хворих зі первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів із біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки.....67

РОЗДІЛ 4. ЧИННИКИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РОЗВИТОК ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ.....73

4.1. Дифузія тканин інтактних первинних злоякісних та метастатичних пухлин печінки.....73

4.2. Асоціації хвороб, що збільшують ризик виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів.....84

4.3. Фактори, що збільшують ризик післяопераційних інфекційних ускладнень у хворих з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів.....87

РОЗДІЛ 5. СПЕКТР АКТИВНОСТІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ЗІ ПЕРВИННИМИ ЗЛОЯКІСНИМИ ТА МЕТАСТАТИЧНИМИ ПУХЛИНАМИ ПЕЧІНКИ ТА ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ ІЗ БІЛІАРНОЮ ОБСТРУКЦІЄЮ ПІСЛЯ ОБШИРНИХ РЕЗЕКЦІЙ ПЕЧІНКИ.....90

5.1. Антибіотикорезистентність збудників інфекційних ускладнень.....90

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

ДОСЛІДЖЕННЯ..... 96

ВИСНОВКИ.....111

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	113
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	114
ДОДАТКИ	
Додаток А Список публікацій здобувача за темою дисертації.....	147
Додаток Б Праці апробаційного характеру.....	149

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія;

ВБП – виживання без прогресування;

ВКД – вимірюваний коефіцієнт дифузії;

ВР – відношення ризиків;

ВХНК – венозна хвороба нижніх кінцівок;

ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба;

ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома;

ДЗЗ – дифузійно-зважене зображення;

ДЗМРТ – дифузійно-зважена МРТ;

ДІ – довірчий інтервал;

Е – ефективність;

ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба;

ІОХВ – інфекції області хірургічного втручання;

ІМТ – індекс маси тіла;

ІП – істинно позитивний висновок;

ІН – істинно негативний висновок;

ІПНМД – інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги;

ІФФА – імуноферментний флуоресцентний аналіз;

ІЦЗ – індоціанін зелений;

КРР – колоректальний рак;

ЛЕ – лімфаденектомія за Y.Nimura;

МАЛДІ – матрично-активована лазерна десорбція/іонізація;

МАСХП – метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки;

МЛС – множинна лікарська стійкість;

МПК – мінімальна пригнічувальна концентрація;

МРТ – магнітно-резонансна томографія;

МРХПГ – МР-холангіопанкреатографія

ПГЕ/ЛГЕ – правобічна/лівобічна гепатектомія;

ПБД – передопераційне біліарне дренивання;

П – прогностичність;

ПОІУ – післяопераційні інфекційні ускладнення

РПГЕ/РЛГЕ – розширена ПГЕ/ЛГЕ;

СН – серцева недостатність;

ТКЛЕ – тотальна каудальна лобектомія;

РЛЕ – розширена ЛЕ;

РГХ – резекція гепатікохоледоха;

РПЖП – резекція позапечінкових жовчних протоків;

РПЖПК – РПЖП та конфлюєнс;

РГСА – резекція гепатікоєюноанастомоза;

С – специфічність;

Т – точність;

ХАП – хірургічна антибіотикопрофілактика;

ХГ – хронічний гепатит;

ХЕ – холецистектомія;

ХК – холангіокарцинома;

ХОЗЛ – хронічна обструктивна хвороба легень;

ХП – хибнопозитивний висновок;

ХН – хибнонегативний висновок;

ЦД – цукровий діабет;

Ч – чутливість;

ASA – Американське Товариство Анестезіологів;

ATCC – Американська колекція типових культур;

ESBL – бета-лактамази розширеного спектру;

ESKAPE – група бактерій: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, види роду *Enterobacter* spp.;

I – помірно резистентні штами;

OR – відношення шансів;

R – резистентні штами;

S – чутливі штами;

SSSE EPI – одномоментне спін-ехо ехо-планарне зображення;

spp – приналежність до роду без подальшої ідентифікації за видами;

3-/4-MRGN – бактерії з резистентністю до 3 або 4 антибіотиків із груп: ацилуреїдопеніциліни, цефалоспорини 3 або 4 покоління, фторхінолони та карбапенеми;

ВСТУП

Загальна кількість хворих на злоякісні новоутворення печінки, які перебувають на обліку в Національному канцер-реєстрі, становила у 2018 р. - 1453 осіб, у 2019 р. – 1601 осіб, у 2020 р. – 1515 осіб, у 2021 р. – 1556 осіб. Не прожили 1 року з числа вперше захворівших у 2018 р. – 69,0 %, у 2019 р. – 72,0 %, у 2020 р. – 69,4 %, у 2021 р. – 70,3 % [11,16]. Таким чином, в Україні спостерігаються стійкі суттєві щорічні показники захворюваності населення на рак печінки та смертності цих хворих. Захворювання розвивається швидко, виявляється на запущених стадіях. Променева діагностика, безумовно, є важливим інструментом підвищення ефективності лікування хворих, прогнозування результатів лікування та скорочення смертності. Пізня діагностика пухлин однозначно впливає на тривалість життя хворих.

За даними [120] тривалість життя нелікованих хворих із злоякісними пухлинами печінки становить для чоловіків: мінімальна – 7 місяців, середньоарифметична – 13 місяців, максимальна – 26 місяців; для жінок – 2, 10, 8 та 44 місяці відповідно. Певною мірою ці показники близькі до показників середнього виживання при різних стадіях гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) по Barcelona Clinic Liver Cancer класифікації [70]: стадія O – 38 місяців, A – 25 місяців, B – 10 місяців, C – 7 місяців, D – 6 місяців.

Хірургічна резекція печінки залишається основною технологією радикального лікування первинних злоякісних та метастатичних пухлин печінки [74, 88]. При цьому обширні резекції печінки ≥ 3 -х сегментів у хворих на гепатоцелюлярну карциному (ГЦК), холангіокарциному (ХК) та метастази колоректального раку в печінку є операціями високого ризику, особливо у хворих із супутніми захворюваннями печінки [4,6,9,10,88,95,102]. Досягнення в оперативній техніці та інтенсивній терапії знизили захворюваність та смертність після обширних резекцій печінки [29,30,66,95,227].

Однак післяопераційні інфекції після обширних резекцій печінки у 50% хворих залишаються одними з найчастіших ускладнень після хірургічного втручання та

роблять основний внесок у післяопераційну захворюваність та смертність [44,45,111,121, 142,184, 185].

Згідно пілотного дослідження ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» 2021 р., метою якого було оцінити поширеність інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПНМД) у закладах охорони здоров'я, що надають стаціонарну допомогу цілодобово, поширеність ІПНМД в Україні склала 5,7%. На підставі того, що у 2019 році в Україні було госпіталізовано 7,4 млн осіб, розраховано: на ІПНМД захворіли близько 422 000 пацієнтів, померли від ІПНМД близько 42 000 людей. Найпоширенішими були ІОХВ) – серед усіх типів ІПНМД їх частка склала 33,7%. [1].

Інфекційні ускладнення суттєво впливають на якість життя хворого: обтяження основного захворювання та коморбідної патології, необхідність використання антибактеріальних препаратів (АБП), поява стійких до АБП патогенів, погіршення прогнозу, більш тривале перебування у лікарні (в середньому на 9,7 днів), додатковий фінансовий тягар госпіталізації [170]. Усі смерті, пов'язані з інфекційними ускладненнями, відбуваються частіше після резекції у середньому 3-х сегментів [128].

Наявність злоякісної пухлини є незалежним фактором ризику розвитку інфекційних ускладнень, ризик у таких пацієнтів(із загальним негативним фоном системної коморбідності) вище в 3 рази, ніж у пацієнтів без злоякісного процесу (74,1% проти 25,9%) [83,179]. Навіть при ідеальному дотриманні вимог асептики та антисептики бактеріальна контамінація операційної рани є невід'ємною під час оперативного втручання. У 80-90% випадків спостерігається обсіменіння рани різноманітною мікрофлорою. При контамінації $> 10^5$ мікроорганізмів на 1 г тканини в зоні операції ризик хірургічної раньової інфекції значно зростає. Особливе значення мають властивості мікроорганізмів: їх здатність викликати інвазію, продукувати токсини (характерно для грамнегативних мікроорганізмів), прикріплюватися та виживати у тканинах господаря (характерно для грампозитивних мікроорганізмів) [69,169,207]. Основними осередками інфекції у хворих з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки є інфекція області хірургічного втручання

(IOXB), перитоніт, висхідний холангіт з або без бактеріємії, панкреатит, піддіафрагмальний абсцес, абсцес печінки [100,212,245].

Відкриття та впровадження у клінічну практику антибіотиків дозволило збільшити тривалість життя людей приблизно на 10 років [5]. Однак поява та поширення резистентності до антибіотиків у багатьох видів бактерій завдала невинної шкоди здоров'ю мільйонів людей та суттєво ускладнила проведення антибіотикотерапії. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розглядає феномен антибіотикорезистентності як один із найбільших факторів ризику, що загрожують здоров'ю людей [5]. У всьому світі зберігається стійка тенденція до прогресування антибіотикорезистентності [22,37,48,55,60,109].

Найчастіше інфекційні ускладнення викликають мікроорганізми групи ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*), які мають сформовані механізми резистентності до антибактеріальних препаратів широкого спектра дії [36,52,55,143]. Маловивченими ендогенними факторами, що лежать в основі прояву та розвитку антибіотикорезистентності, є вплив *in situ* солей, кислот жовчі та лікарських засобів на мікроорганізми [19,28,34,52,55], який особливо виражений при біліарній обструкції у хворих при коморбідних станах [173,242]. В Україні та світі немає вичерпних даних про менеджмент хворих з ГЦК, ХК та метастазами колоректального раку у печінку з обструкцією жовчовивідних шляхів після обширної резекції печінки та без неї на тлі коморбідності [6, 9,10,71,103,192,229,232,235,236].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота була виконана на кафедрі внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і є фрагментом кафедральної науково-дослідної роботи “Патогенетичні механізми розвитку, особливості перебігу, діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів за умов мультиморбідності” (номер державної реєстрації: 0123U100952, термін виконання: 01.2023 – 12.2026), в якій дисертант є співвиконавцем.

Мета дослідження: удосконалення менеджменту інфекційних ускладнень після обширних резекцій печінки у пацієнтів з біліарною обструкцією шляхом вивчення їх спектру, збудників, антибіотикорезистентності, та вивчення факторів, що асоціюються з інфекційними ускладненнями.

Завдання дослідження:

1. Вивчити частоту розвитку післяопераційних інфекційних ускладнень та їх спектр після обширних резекцій печінки у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою та метастазами колоректального раку у печінку з обструкцією жовчовивідних шляхів в порівнянні з пацієнтами без обструкції жовчовивідних шляхів після обширних резекцій печінки;;

2. Оцінити вплив факторів, що асоціюються з виникненням післяопераційних інфекційних ускладнень у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою та метастазами колоректального раку у печінку з обструкцією жовчовивідних шляхів в порівнянні з пацієнтами без обструкції жовчовивідних шляхів після обширних резекцій печінки;;

3. Вивчити спектр збудників післяопераційних інфекційних ускладнень у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою та метастазами колоректального раку у печінку з обструкцією жовчовивідних шляхів в порівнянні з пацієнтами без обструкції жовчовивідних шляхів після обширних резекцій печінки;

4. Оцінити резистентність збудників післяопераційних інфекційних ускладнень до антибактеріальних препаратів у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою та метастазами колоректального раку у печінку з обструкцією жовчовивідних шляхів в порівнянні з пацієнтами без обструкції жовчовивідних шляхів після обширних резекцій печінки;

Об'єкт дослідження: інфекційні ускладнення після обширних резекцій печінки у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою та метастазами колоректального раку у печінку з обструкцією жовчовивідних шляхів та без обструкції жовчовивідних шляхів.

Предмет дослідження – спектр інфекційних ускладнень, видовий склад мікроорганізмів, фактори, що асоціюються з виникненням інфекційних ускладнень у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою та метастазами колоректального раку у печінку з обструкцією жовчовивідних шляхів та без обструкції жовчовивідних шляхів.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, мікробіологічні (ідентифікація виділених штамів за морфологічними, тінкторіальними, культуральними та ферментативними властивостями за допомогою мас-спектрометричного аналізатора; визначення чутливості виділених штамів до антибактеріальних препаратів диско-дифузійним методом з Synergy-тестом для індивідуального підбору антибіотиків), радіологічні (доплерографія, КТ з рентгеноконтрастуванням, мультипараметрична МРТ з магнітоконтрастуванням), статистичні методи обробки результатів.

Наукова новизна дослідження.

Вперше вивчено, що у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою та метастазами колоректального раку в печінку з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки достовірно частіше зустрічались пневмонія – у 17,1% випадків, холангіт – у 14,3%, інфекції ділянки хірургічного втручання – у 28,6%, інфекції ділянки хірургічного втручання у поєднанні з холангітом – в 11,4%, інфекції ділянки хірургічного втручання у поєднанні з інфекціями центрального кровообігу – в 11,4%. Вперше проаналізовано, що збудниками післяопераційних інфекційних ускладнень після обширних резекцій печінки є бактерії 15 видів, із них 48,4 % штамів мікроорганізмів, ізольованих із біологічних виділень, – грампозитивні, 51,6 % – грамнегативні. Штами бактерій групи ESKAPE: у пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою, метастазами колоректального раку в печінку і біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки грампозитивні бактерії становили 30,9 %, грамнегативні – 32,8 %, у хворих без біліарної обструкції – 46,1 % і 36,9 % відповідно.

Встановлено, що для пацієнтів із первинними злоякісними та метастатичними

пухлинами печінки та біліарною обструкцією такі асоціації коморбідних хвороб, частіше пов'язані з виникненням інфекційних ускладнень печінки: артеріальна гіпертензія + серцева недостатність, артеріальна гіпертензія + серцева недостатність + цукровий діабет, артеріальна гіпертензія + венозна хвороба нижніх кінцівок + тромбофлебіт, артеріальна гіпертензія + гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба + хронічний гепатит, артеріальна гіпертензія + гіпотиреоз + метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, для хворих із первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки без біліарної обструкції — артеріальна гіпертензія + серцева недостатність, артеріальна гіпертензія + серцева недостатність + цукровий діабет, артеріальна гіпертензія + жовчнокам'яна хвороба, артеріальна гіпертензія + венозна хвороба нижніх кінцівок + тромбофлебіт, артеріальна гіпертензія + бронхіальна астма/хронічна обструктивна хвороба легень, артеріальна гіпертензія + гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба + хронічний гепатит.

Встановлено, що у пацієнтів з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки спостерігалась статистично значущо частіше ($p < 0,05$) резистентність *Staphylococcus aureus* до меронему, циластатину/іміпінему, левофлоксацину, ципрофлоксацину, гентаміцину, рифаксиміну, сульбактаму, сульбактаму/цефоперазону, піперациліну-тазобактаму; *Escherichia coli* до левофлоксацину, колістину, гентаміцину, рифаксиміну, сульбактаму, сульбактаму/цефоперазону, навідміну від пацієнтів без біліарної обструкції.

Вперше встановлено, що факторами, що асоціюються зі збільшеним ризиком інфекційних ускладнень у пацієнтів після обширних резекцій печінки є $IMT \geq 25$ кг/м², рівень альфа-фетопротейну >100 мкг/л, інтраопераційна крововтрата >400 мл, наявність біліарної обструкції в анамнезі та індекс коморбідності Charlson та ВКД менше $1,38 \times 10^{-3}$ мм²/с.

Практичне значення роботи.

У пацієнтів з первинними пухлинами печінки та метастазами колоректального раку в печінку перед проведенням обширної резекції печінки або інтраопераційно

проводити мікробіологічне дослідження жовчі, в тому числі з призначенням Synergy-тесту.

Пацієнтам з первинними пухлинами печінки та метастазами колоректального раку в печінку в разі емпіричного призначення антибіотикотерапії слід застосовувати сульбактам цефоперазон, піперацилін-тазобактам, циластатин іміпенем.

Пацієнтів з такими асоціаціями хвороб, як артеріальна гіпертензія + серцева недостатність та артеріальна гіпертензія + венозна хвороба нижніх кінцівок + тромбофлебіт на тлі біліарної обструкції слід розглядати, як ті, що асоціюються з частішим виникненням інфекційних ускладнень. Також при плануванні менеджменту пацієнта брати до уваги, що такі фактори як збільшення $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$, рівень альфа-фетопротейну $>100 \text{ мкг/л}$, інтраопераційна крововтрата $>400 \text{ мл}$, наявність біліарної обструкції в анамнезі та індекс коморбідності Charlson – збільшують частоту виникнення інфекційних ускладнень.

Пацієнтам перед обширною резекцією печінки проводити мультипараметричне МРТ обстеження, в рамках якого виконувати дзМРТ з ВКД та пацієнтів зі значенням даного показника менше $1,38 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ розглядати як тих, що більш схильні до розвитку інфекційних ускладнень.

Впровадження результатів дослідження у практику

Результати дослідження дисертаційної роботи було впроваджено в навчальний процес на кафедрі внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та у клінічну практику в Медичному центрі «Універсальна клініка «Оберіг».

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою самостійно виконано аналітичний огляд літератури по темі дослідження, проведено ретроспективний аналіз матеріалів історій хвороб пацієнтів, проведена подальша статистична обробка отриманих результатів. Виконано аналіз даних спектру інфекційних ускладнень, їх збудників та резистентності мікроорганізмів до антибіактеріальних препаратів.

Апробація результатів дослідження

Матеріали дослідження були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів, (усна доповідь, Київ, 17 вересня 2024 р). та на Національному терапевтичному конгресі з міжнародною участю «АІМ 2025», (Київ, 23-25 квітня 2025 року, усна доповідь).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 4 наукові статті, в тому числі 2 статті, що індексується у наукометричній базі Scopus, та 2 статті у наукових фахових виданнях за переліком МОН України у виданнях категорії Б, 1 теза доповіді на науково-практичній конференції.

Дисертацію з анотацією, додатками викладено на 149 сторінках друкованого тексту українською мовою. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналізу та узагальнення матеріалів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 22 таблицями, 22 рисунками. Список використаних джерел містить 254 найменування, з них 17 – кирилицею та 237 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

Сучасні погляди на виникення інфекційних ускладнень після обширних резекцій печінки (огляд літератури)

1.1. Первинні злоякісні та метастатичні пухлини печінки та жовчовивідних шляхів

Холангіокарцинома (ХК) — це агресивна злоякісна пухлина жовчного епітелію, яка може виникнути у будь-якому місці жовчовивідних шляхів, від внутрішньопечінкових жовчних проток до термінального відділу, де загальний жовчний проток входить у дванадцятипалу кишку в дванадцятипалій ампулі [232]. Становить близько 20% усіх первинних раків печінки. Частіше зустрічається у чоловіків у співвідношенні 1,5:1, пік захворюваності припадає на 7 десятиліття життя [31].

ХК класифікується за анатомічним походженням і залежно від анатомічного розташування на біліарному дереві на [31,108,109]:

- периферичні або внутрішньопечінкові, які виникають всередині печінки;
- позапечінкові, які виходять із позапечінкових жовчних шляхів і, у свою чергу, поділяються на:
 - пухлину Клацкіна, що локалізується в місці злиття правого або лівого біліарного тракту (жовчний каррефур/перехрестя);
 - дистальну, яка виникає з кінцевої частини жовчовивідних шляхів.

Понад 95% холангіокарцином є аденокарциномами [142]. Клінічна картина холангіокарциноми буде змінюватися залежно від місця розташування та розміру пухлини.

Загальний прогноз холангіокарциноми несприятливий, враховуючи агресивну природу пухлини та зазвичай запущену стадію при її виявленні, медіана виживаності – 24 місяці [27].

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є первинною пухлиною печінки і складає понад 90% первинних пухлин печінки. Середній вік клінічного прояву ГЦК становить 69 років. Наразі ГЦК є п'ятою за частотою причиною раку у всьому світі. Другою за

значущість причиною смерті від раку після раку легень у чоловіка є ГЦК. П'ятирічна виживаність при ГЦК становить 18% і поступається лише раку підшлункової залози [20, 182].

Значні фактори ризику ГЦК: вірусний гепатит (гепатит В і гепатит С), алкогольна хвороба печінки та неалкогольний стеатогепатит печінки/неалкогольна жирова хвороба печінки. ГЦК зустрічається у 80% – 90% пацієнтів з цирозом печінки [24].

Клінічні прояви ГЦК залежать від стадії пухлини та наявності фонового цирозу [71].

Прогноз для хворих із ГЦК залежить від розміру пухлини, диференціації або ступеня злоякісності пухлини за даними гістології, тяжкості фонового захворювання печінки, наявності або відсутності метастазів і розповсюдження пухлини на сусідні структури [100, 182].

Пацієнти з ГЦК, які мають вірус гепатиту В або цукровий діабет, які є факторами ризику розвитку ГЦК, мають поганий прогноз і більш високий ризик рецидивів [114, 182].

Метастази колоректального раку. Печінка є місцем поширення метастазів у 25-50% хворих з колоректальним раком [140,252]. Колоректальний рак – гетерогенна група злоякісних пухлин. Відомо 4 молекулярних підтипи колоректального раку: імунний (CMS1), канонічний (CMS2), метаболічний (CMS3) і мезенхімальний (CMS4). Правосторонній рак і лівосторонній колоректальний рак товстої кишки мають значні відмінності в епідеміології, клінічних особливостях, диференціації пухлини, відповіді на лікування, прогнози та молекулярні характеристики [22, 45,46,84,94,112]. Проксимальні ураження частіше представлені імунним (CMS1) і метаболічним типом (CMS3). Дистальні колоректальні пухлини з більшою ймовірністю проявляють хромосомну нестабільність (CIN) і мають більш сприятливий прогноз [138,252]. Левосторонні ураження представлені, в основному, CMS2 і CMS4. До того ж, лівосторонні та правосторонні ураження мають тенденцію до різної симптоматики.

Частота синхронних метастазів у печінці в епідеміологічних дослідженнях

коливається від 13,8% до 17,1%, а частота метакронних метастазів у печінці в цих дослідженнях коливається від 7,6% до 15,1% [145].

Інтервал між первинною діагностикою колоректального раку і виявленням метастазів в печінці варіює від часу первинної резекції до 3 місяців або 6 місяців після встановлення первинного діагнозу [118,146]. Метастаз(и) частіше зустрічається у чоловіків із лівостороннім колоректальним раком, що пов'язано з ембріологічним походженням первинної пухлини [196,229,247,257].

1.2. Біліарна обструкція

Обструкція жовчних протоків викликає атрофію печінки та погіршує її регенерацію. Дистальна ХК може спричиняти обструкцію жовчних протоків із розширенням усього жовчовивідного дерева. Передопераційний жовчний дренаж, зазвичай за допомогою ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) і встановлення біліарного стента, не покращує результати порівнянно з первинною операцією у пацієнтів із резектабельним захворюванням і підвищує ризик післяопераційних ускладнень [58,63]. Дренаж може бути пошкоджений у пацієнтів, які проходять неоад'ювантну терапію [64,142].

Перихілярна ХК зазвичай викликає біліарну обструкцію з розширенням протоків проксимальніше пухлини. Дренаж за допомогою ЕРХПГ призводить до колонізації жовчних шляхів кишковою мікрофлорою і має більшу частоту неправильного розташування стенту та заміни при більш проксимальній обструкції. ЧТХ має перевагу біліарного дренажу без забруднення. Дренаж використовується при неоад'ювантній хіміотерапії або емболізації портальної вени [68,142].

Обструктивна жовтяниця як основна клінічна ознака зустрічається рідко у пацієнтів із ГЦК. Лише у 1–12% пацієнтів із ГЦК обструктивна жовтяниця є початковою скаргою. Виявлення цієї групи пацієнтів важливо, оскільки хірургічне лікування може бути корисним. ГЦК може вражати жовчні шляхи декількома різними способами: тромбоз пухлини, гемобілія, здавлення пухлини та дифузна інфільтрація пухлини. Тромбоз жовчних протоків є однією з основних причин обструктивної жовтяниці, і раніше повідомлялося про захворювання у 1,2–9,0% спостережень

[64,173].

Позапечінкова біліарна обструкція може бути викликана метастазами раку товстої кишки в лімфатичні вузли, що прилягають до жовчного протоку. Інтервал між резекцією первинної пухлини та появою жовтяниці в середньому склав 13 місяців [68,230]. Біліарні метастази колоректального раку є надзвичайно рідким проявом первинної пухлини [64,113].

Тактика відведення жовчі у онкологічних хворих із механічною жовтяницею пухлинної етіології враховує перспективи протипухлинного лікування, очікувану тривалість життя пацієнта, локалізацію і поширеність блоку жовчовідтоку і ступінь порушення функції печінки. З урахуванням можливості внутрішньопротокового лікування пухлин (наприклад, брахітерапія) і частої необхідності тривалого доступу до жовчних проток, купірування жовчної гіпертензії, по суті, є першим етапом для подальших діагностичних і лікувальних процедур. При визначенні показань до жовчовиведення необхідно співвідносити ризики втручання і передбачувану клінічну користь [64,111].

У більшості випадків адекватним методом жовчної декомпресії є виконання черезшкірної черезпечінкової холангіостомії (одно-/двобічної залежно від рівня блоку і ступеня роз'єднання внутрішньопечінкових проток) або, за високого ризику розвитку важких ускладнень, ендоскопічне транспапілярне встановлення знімного пластикового стента. Абіотичні матеріали дренажів, стентів сприяють розвитку післяопераційних інфекційних ускладнень [64,68,103,148].

Колонізація біліарних стентів з утворенням полімікробної біоплівки спостерігається вже через 1 тиждень після імплантації стенту. Мікробна колонізація починається з дистального кінця біліарного стента, зверненого у просвіт дванадцятипалої кишки, і проксимально поширюється по всьому стенту, переважно по внутрішній поверхні [68,103,111,250]. Жовч і панкреатичний сік не здатні запобігти зростанню бактеріальних біоплівок на поверхні імплантів. Інфікування може відбуватися аеробними та/або анаеробними бактеріями мікробіоти шлунково-кишкового тракту [113,148].

1.3. Коморбідність хворих з первинними злоякісними та метастатичними захворюваннями

Термін «коморбідність» (від лат. со – разом, morbus – хвороба) введений у 1970 р. А. Файнштейном (в процесі вивчення перспективи лікування раку у хворих із супутніми хронічними захворюваннями: ішемічна хвороба серця, церебральний артеріосклероз, порушення функції легень), який розумів під цим додаткові клінічні стани, що вже існують або виникли на фоні поточного захворювання і завжди відрізняються від нього [62].

Коморбідність — це співіснування двох та/або більше захворювань у одного пацієнта, патогенетично та генетично взаємопов'язаних між собою. Принципове уточнення терміна [7,115]: коморбідність – поєднання в одному хворому двох і більше хронічних захворювань, патогенетично взаємозв'язаних між собою або сумісних у часі в одного пацієнта поза залежністю від активності кожного з них.

Коморбідність супроводжується більш високими показниками смертності, більш високими показниками інвалідності, побічними ефектами лікування, підвищеним використанням ресурсів організму хворого, більш низькою якістю життя [150,235]. Коморбідність у визначеній мірі впливає на всю «траєкторію» пухлинного процесу, починаючи від моменту формування переддиспозиції до нього аж до встановлення діагнозу, призначення лікування та подальшого моніторингу [98,103,174].

Звичайно виникає необхідність/можливість адекватного системного аналізу всієї діагностичної інформації конкретного хворого для запобігання поліпрагмазії, виявлення скомпрометованості інших органів і систем організму. Післяопераційні інфекційні ускладнення пов'язані зі зниженням загальної виживаності пацієнтів, які перенесли резекцію з приводу метастазів колоректального раку печінки [112].

На основі аналізу даних Шведського реєстру стаціонарних хворих (1987–2018 рр.) і Шведського онкологічного реєстру (1997–2018 рр.) показано, що у чоловіків з ГЦК основними супутніми захворюваннями були ЦД 2 типу, алкогольна хвороба печінки, вірусний гепатит С; у жінок з ГЦК – ЦД 2 типу та аутоімунні захворювання [87,88]. 13 супутніх захворювань (алкогольна хвороба печінки (стеатоз, алкогольний гепатит), стеатогепатит), фіброз, цироз печінки), хронічна обструктивна хвороба

легень, жовчнокам'яна хвороба, метаболічно асоційована жирова хвороба печінки, хронічний вірусний гепатит В, хронічний вірусний гепатит С, холангіт, аутоімунні захворювання (аутоімунний гепатит, первинний біліарний цирроз печінки), ожиріння, ЦД 2 типу характерні для більш ніж 50% хворих з первинними злоякісними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів (ГЦК, раку жовчного міхура, ХК і ампулярного раку). В основі конвергентного механізму раку печінки може лежати хронічне запалення, що триває десятиліттями при деяких захворюваннях [87,88].

За даними китайських дослідників [150] цироз печінки є одним з найбільш високих ризиків розвитку ГЦК. Основними патернами коморбідності були: ГЦК, цироз печінки, хронічний вірусний гепатит В, портальна гіпертензія, асцит та інші форми ускладнення цирозу печінки; ГЦК, гіпертонія, ЦД 2 типу, ішемічна хвороба серця та ГМПК; і ГЦК, гіпопротеїнемія, електролітні порушення, шлунково-кишкові кровотечі і геморагічна анемія.

Відповідно до результатів дослідження 268 хворих з внутрішньопечінковою ХК частими коморбідними станами були: хронічні захворювання печінки, артеріальна гіпертензія, ЦД 2 типу та виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки [103,174]. ГЦК, внутрішньопечінкова та позапечінкова ХК, рак жовчного міхура супроводжуються загалом 52 супутніми захворюваннями, зокрема найбільше число захворювань належить до групи імунних, серцево-судинних захворювань (кожна по 8 патологічних станів), а також до групи захворювань органів травлення (7 патологічних станів) [88,235]. Для порівняння, колоректальний рак супроводжують 64 захворювання, при цьому найбільше число становить група імунних захворювань (9 патологічних станів), далі група серцево-судинних захворювань (8 патологічних станів).

Ці результати надають клінічно важливу інформацію про природу коморбідності, що відкриває потенційні можливості для стратифікації хворих при розробці алгоритмів антибіотикотерапії.

Два показника коморбідності були визнані предикторами смертності серед пацієнтів із цирозом печінки: індекс коморбідності Charlson та показник CirCom.

Індекс коморбідності Charlson та його модифікована версія дозволяють прогнозувати смертність серед реципієнтів трансплантата печінки [41,98].

В Данії при вивченні індексу коморбідності включили коморбідні захворювання у фактори ризику, до несприятливих факторів прогнозу — полімікробну бактеріємію (2,7%), фунгемію (2,2%) та індекс коморбідності (1,7%) [106].

Супутні захворювання слід відрізняти від ускладнень. Ускладнення, принаймні в певній мірі, є наслідком портальної гіпертензії та інших порушень функцій печінки, що виникають у результаті цирозу. Натомість супутні захворювання не є ні причинами, ні наслідками цирозу [47,249]. Розмежувати цю різницю складно: наприклад, чиє ГЦК ускладненням або супутнім захворюванням цирозу печінки? Цироз розвивається у відповідь на повторне пошкодження гепатоцитів, а ГЦК у пацієнта з цирозом, ймовірно, виникає як реакція на це пошкодження [106,235]. Тому логічно інтерпретувати ГЦК як ускладнення цирозу, хоча вона може розвиватися і у пацієнтів без цирозу [98].

1.4. Мікробіом та мікробіота людини

Людина в аспекті системної біології розглядається як організм, у якому мікробіота (непатогенна мікробна сукупність з понад 10 тис. видів мікроорганізмів, включаючи бактерії, археї, гриби та найпростіші) – особливий візуально невидимий «екстракорпоральний орган» із $\approx 10^{14}$ клітин мікроорганізмів (що приблизно відповідає кількості власних клітин в організмі людини) масою близько 2–3 кг із широким спектром життєво важливих локальних та системних функцій [114,241].

Кров, жовч і легені здорової людини традиційно вважалися повністю стерильними середовищами, головним чином через технічні обмеження при культивуванні мікробів з відповідних зразків біорідин та тканин [29]. Виявлення мікробів у них послідовно інтерпретувалося як ознака інфекції. Однак використання нових технологій (селективне культивування, MALDI- ToF-мас-спектрометрія,

16SrRNA типування мікроорганізмів) виявило існування складно організованих та динамічних мікробіомів і в крові, і в жовчі, і в легенях здорової людини [130,192].

Мікробіом є органом людини, який активно досліджується. Маса мікробіому істотно відрізняється в різних відділах: низька маса виявляється в здорових легенях (10^3 – 10^5 бактерій на 1 г тканини), проміжна маса виявляється на шкірі (10^4 – 10^6 бактерій/мікроорганізмів на 1 см²), і дуже високу масу виявлено в шлунково-кишковому тракті (10^{11} – 10^{12} бактерій на 1 г вмісту просвіту) У сукупності мікробіом людини простягається далеко за межі шлунково-кишкового тракту та має просторову організацію та спеціалізацію, що відповідає функції тих чи інших органів [34,153].

Мікрофлора жовчної протоки становить окремий шар (мікробіотний шар жовчних шляхів), основу якого утворюють мікробіотні співтовариства, здатні в нормі протистояти поширенню біліарних інфекцій, перешкоджати заселенню жовчної протоки екзогенними мікроорганізмами зі шлунково-кишкового тракту і підтримувати нормальний функціонал холангіоцитів у стінці жовчної протоки. Мікробіотний шар утворює агрегати бактеріальних клітин з білками та полісахаридами, товщиною ≈ 2 –40 мкм, і в деяких випадках може представляти біоплівку. Пристінкова мікробіота безпосередньо прилягає до мукозного шару [111,192].

За відсутності зовнішніх тригерів (лікарські засоби, антибіотикотерапія, хірургічна операція, шкідливі звички) структура органоспецифічних мікробіомів відповідатиме правилам процесів коеволюції господаря, поряд із конкуренцією за ніші та поживні речовини серед різних мікроорганізмів [161]. Будь-яке хірургічне втручання (агресивне за своєю природою незалежно від конкретної технології) порушує анатомічну компартменталізацію різних мікробіомів, сприяє транзиторному виникненню нових патогенних мікроорганізмів [192,196].

Зазначимо, що на думку дослідників [123,245] фактором, що провокує інфекційний процес, дійсно може бути сама резекція печінки, яка призводить до швидкої регенерації тканини, що залишилася, що є фізіологічною особливістю, яка

залежить від обсягу та якості паренхіми і метаболічного середовища господаря. Одним із значних тригерів регенерації печінки є “портальний удар” – збільшення обсягу портального кровотоку на одиницю паренхіми печінки, який запускає регенеративні процеси [192,245]. Зокрема, підвищення тиску в системі воротної вени неминуче призводить до зростання проникності кишкової стінки зі збільшенням проникнення в портальний кровотік патоген-асоційованих молекулярних патернів кишкового походження (частини клітинної мембрани грамнегативних мікроорганізмів). Найбільш вивченим з них вважають ліпополісахарид, що стимулює регенерацію печінки, але в той же час і запускає синдром системної запальної відповіді, важкість якого визначається функціональним об'ємом печінки [192,241]. Хірургічна операція (обширна резекція печінки) є інвазивним і агресивним впливом на пухлину печінки, пухлиноасоційований мікробіом, мікробіом шкірних покривів та на практично всі внутрішні органи пацієнта [82].

При цьому практично неможливо прогнозувати зміни мікробіологічного ландшафту та мікробіомів хворого в аспекті розвитку післяопераційних інфекційних ускладнень. Тому важливим є мікробіологічний моніторинг бактеріальної мікрофлори хворого та її резистентності до антибіотиків [241]. Отримана інформація не тільки має вирішальне значення для ефективної емпіричної терапії, але й може бути використана для формування та оптимізації раціонального використання протимікробних препаратів з метою обмеження стійкості до антибіотиків [251].

1.5 Хірургічна резекція печінки

Хірургічна резекція печінки залишається основною технологією радикального лікування первинних злоякісних і метастатичних пухлин печінки та жовчовивідних шляхів.

У 1888 р. німецький хірург Карл Йоганн Август Лангенбух (1846 – 1901) уперше виконав успішну резекцію печінки (лівобічну латеральну лобектомію), за рік до того він провів першу у світі холецистектомію [167].

Відтоді гепатектомію широко застосовують для видалення доброякісних, первинних злоякісних і метастатичних пухлин печінки та жовчовивідних шляхів,

конкрементів у внутрішньопечінкових протоках, ехінококозу й абсцесів. Резекція печінки особливо складна через унікальну анатомічну архітектуру печінки та її життєво важливих функцій.

Всупереч безперервному вдосконаленню технологій доопераційної діагностики, антибіотикопрофілактики, самої резекції, анестезіології та інтенсивної терапії, операція, як і раніше, обтяжена відносно високими показниками післяопераційної захворюваності (4,09% - 47,7%) і смертності (0,24% - 9,7%) [167].

Загальні ускладнення після гепатектомії включають лихоманку, кровотечу, жовчовитікання, печінкову недостатність, плевральний випіт та інфекційні ускладнення [99].

Смертність при печінковій недостатності після резекції досягає 80% [162,166], тому значну увагу приділяють оцінці функції печінки, зокрема, до прогнозування функції майбутньої залишкової частини печінки, з метою максимального підвищення безпеки після резекції печінки.

1.6. Післяопераційні інфекційні ускладнення

Проведено аналіз 2281 гепатектомії з багатоцентрової ретроспективної когорти гепатектомій для оцінки впливу інфекційних ускладнень на загальне і безрецидивне виживання після резекції печінки з приводу метастазів колоректального раку. Велика резекція (OR = 1,69 (1,01-2,89), $p = 0,05$) і тривалість операції (OR = 1,1 (1,1-1,3), $p = 0,05$) були визначені як фактори ризику інфекційних ускладнень. Після зіставлення балів схильності інфекційні ускладнення виявилися пов'язаними із загальною виживаністю (ЗВ): 1-, 3-, 5-річна ЗВ становила 94%, 81% і 66% у пацієнтів без післяопераційних інфекційних ускладнень, порівняно з 92%, 66% і 57% у пацієнтів із післяопераційними інфекціями ($p = 0,01$). Виживаність без захворювання (DFS) також відрізнялась щодо 1-, 3-, 5-річної виживаності на рівні 65%, 41% і 22% хворих без післяопераційних інфекційних ускладнень проти 50%, 28% і 17% у хворих із післяопераційними інфекційними ускладненнями ($p = 0,007$). Інфекційні ускладнення пов'язані зі зниженням загальної та безрецидивної виживаності [141].

Ретроспективне когортне дослідження 21443 хворих після резекції печінки (середня тривалість операції 243,5 хв) виявило розвиток у 3533 (16,6%) інфекційних

ускладнень. Загальна 30-денна смертність становила 1,6%. Значне збільшення смертності та інфекційних ускладнень спостерігалось після трьох годин операції (OR: 1,99 і OR: 1,94 відповідно), досягаючи піку через 8 годин (OR: 7,15 і OR: 6,37 відповідно). Пневмонія, сепсис/септичний шок та ІОХВ мали значне поширення та були пов'язані зі значною смертністю. Після зіставлення випадків планова гепатектомія була пов'язана з 4-кратним збільшенням ризику інфекційних ускладнень [40].

Порівняно з хворими без післяопераційних інфекційних ускладнень, Пацієнти з післяопераційними інфекційними ускладненнями мали гіршу ВБП ($P = 0,013$, медіана ВБП: 7,5 проти 11,1 місяців) та гіршу загальну виживаність ($P = 0,020$, медіана загальної виживаності: 38,8 проти 59,0 місяців). Багатофакторний аналіз показав, що післяопераційні інфекційні ускладнення були незалежним предиктором гіршої ВБП ($HR = 1,410$, 95% CI: 1,065-1,869, $P = 0,017$) і гіршої загальної виживаності ($HR = 1,682$, 95% ДІ: 1,113 - 2,544, $P = 0,014$) [45].

У роботі [237] вивчено вплив передопераційного біліарного дренивання (ПБД) у хворих із жовтяницею і воротною ВХК, які перенесли великі резекції печінки. Загалом 78 пацієнтів із жовтяницею та ВХК перенесли обширну резекцію печінки: у 32 було ПБД до операції, у 46 ПБД не було. Частота загальних післяопераційних ускладнень (53,1% проти 58,7%, $P = 0,626$), частота повторних операцій (6,3% проти 6,5%, $P = 1,000$), післяопераційне перебування в лікарні (16,5 проти 15,0, $P = 0,221$) і смертність (9,4% проти 4,3%, $P = 0,673$) були схожі між двома групами. Значущої різниці в частоті інфекційних ускладнень (40,6% проти 23,9%, $P = 0,116$) і неінфекційних ускладнень (31,3% проти 47,8%, $P = 0,143$) між групами також не виявлено.

Роль ПБД перед резекцією печінки у хворих із жовтяницею залишається спірною. У дослідженні [64] 30 хворим було проведено ПБД перед гепатектомією, а 30 перенесли резекцію печінки без ПБД. Усім хворим було проведено резекцію позапечінкової жовчної протоки. Загальна смертність і операційна захворюваність були схожими у двох групах (3% проти 10%, $p = 0,612$ і 70% проти 63%, $p = 0,583$

відповідно). Частота неінфекційних ускладнень була схожою у двох групах. Не було жодної різниці в перебуванні в лікарні між двома групами. Пацієнти з ПБД мали значно вищий рівень інфекційних ускладнень (40% проти 17%, $p = 0,044$). При багатofакторному аналізі ПБД був єдиним незалежним фактором ризику інфекційних ускладнень у післяопераційному періоді ($RR = 4,411$, $95\%CI = 1,216-16,002$, $p = 0,024$). Навіть з урахуванням хворих із ПБД, у яких рівень білірубіну знижувався нижче 5 мг/дл, ризик інфекційних ускладнень був вищим, порівнюючи з хворими без дренажу (47,6% проти 16,6%, $p = 0,017$). Загальна смертність і захворюваність після резекції печінки не зменшуються при ПБД у пацієнтів із жовтяницею. ПБД збільшує частоту інфекційних ускладнень.

1.7 Ризики і предиктори післяопераційних інфекційних ускладнень

Відомо, що безпосередньо наявність злоякісної пухлини є незалежним фактором ризику розвитку хірургічної ранової інфекції: ризик післяопераційних інфекцій у таких хворих у 3 рази вищий, ніж у тих, хто не має злоякісної пухлини (74,1% проти 25,9%) [180].

Аналіз результатів лікування 812 пацієнтів, які перенесли часткову гепатектомію через злоякісну пухлину печінки, виконаний у роботі [200], показав, що ІОХВ спостерігали у 31 (3,82%) пацієнта. Багатовимірний аналіз виявив 4 предиктори як незалежні фактори ризику розвитку ІОХВ: спленомегалія, переливання крові в анамнезі, госпіталізація у відділення інтенсивної терапії та післяопераційна концентрація сироваткового альбуміну менше ніж 35 г/л можуть бути використані для прогнозування ІОХВ із прийнятним ступенем дискримінації. Оцінка клінічного прогнозу варіювалася від 0 до 4,6 зі статистикою згоди дискримінації (C) 0,70 (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,59, 0,81). Ця система оцінки ризику дозволяє ефективно стратифікувати ризик ІОХВ із відносно високою чутливістю та специфічністю.

Згідно з ретроспективним аналізом 200 хворих із ГЦК, які перенесли гепатектомію в період із 2003 р. до 2011 р., частота інфекційних ускладнень упродовж 30 днів після операції становила 34,0% ($n=68$). Значно підвищена частота

післяопераційного перитоніту спостерігалася у хворих із цирозом печінки ($P = 0,028$), супутньою спленектомією ($P = 0,007$) або судинною інвазією ($P = 0,026$). Цироз печінки, максимальний діаметр пухлини і внутрішньочеревна інфекція були значущими предикторами загального виживання [182].

Інфекція після резекції печінки є основним фактором післяопераційної захворюваності та смертності і може бути предиктором довгострокових результатів. Факторами ризику, що пророкують післяопераційні інфекційні ускладнення, є ожиріння, передопераційний дренаж жовчних шляхів, ступінь резекції печінки, операційна крововтрата, коморбідні стани і післяопераційний витік жовчі. Скорочення часу операції та ретельна хірургічна техніка для зменшення оперативної крововтрати та післяопераційного жовчовитікання можуть знизити частоту інфекційних ускладнень після резекції печінки [28,69,88].

$IMT > 25 \text{ кг/м}^2$ є фактором ризику розвитку ранніх післяопераційних ускладнень [224].

Однофакторний і багатовимірний аналіз результатів гепатектомій у 879 хворих із ГЦК у період із 2002 до 2011 року, проведений для виявлення факторів ризику ІОХВ, виконано в дослідженні [202]. Частота інцизійних і органно-просторових ІОХВ становила 24 (2,7%) і 73 (8,3%) відповідно. Високий ІМТ, множинні резекції та ІОХВ органа/простору були пов'язані з післяопераційними ІОХВ, тоді як повторна гепатектомія (ОШ 2,14, 95% ДІ 1,27-3,60), асцит (ОШ 2,97, 95% ДІ 1,55-5,48) та витік жовчі (ОШ 4,77, 95% ДІ 2,77-8,11) були незалежними факторами ризику розвитку ІОХВ органів/просторів. Серед випадків жовчовитікання нижча частота ІОХВ органів/просторів спостерігалася у хворих із дренажами міхурового протоку, ніж у хворих без таких дренажів (13,2 проти 26,5%, $p = 0,157$). Ретроградні інфекції, пов'язані з дренажем), зростали, коли встановлення дренажу тривало більше 4 днів після операції. Витікання жовчі пов'язане з найбільшим ризиком ІОХВ органа/простору після гепатектомії з приводу ГЦК.

Пацієнти з супутніми захворюваннями мають вищий ризик розвитку інфекційних ускладнень після великих гепатектомій [105]. Використання шовкових швів, післяопераційне жовчовитікання, недостатність залишкової печінки, резекція ворітної вени, біліоентеральний анастомоз, що існував раніше, і періопераційне перитонеальне промивання було пов'язано зі збільшенням частоти інфекційних ускладнень.

За даними [112] із 270 хворих після резекції метастазів колоректального раку в печінці у 84 (31%) хворих розвинулися післяопераційні інфекційні ускладнення (ПОІУ), зокрема внутрішньочеревні інфекції ($n = 51$, 61%), холангіт ($n = 5$, 6%), пневмонія ($n = 12$, 14%), ранові інфекції ($n = 28$, 33%), інфекції сечовивідних шляхів ($n = 5$, 6%) або інфекції центрального кровообігу ($n = 4$, 5%). ПОІУ були пов'язані зі значним зниженням п'ятирічної виживаності (30% проти 43%, $p = 0,008$). Вік >65 років ($p = 0,016$, відношення ризиків [ВР] = 2,2, 95% довірчий інтервал [ДІ] = 1,2-4,0), супутня патологія ($p = 0,019$, ВР [95% ДІ] = 2,4 [1,2-4,9]), одномоментне видалення первинної пухлини ($p = 0,005$, ОР [95% ДІ] = 4,3 [1,6-11,9]), біліарний дренаж ($p < 0,001$, ОР [95% ДІ] = 4,1 [2,0-8,5]) і тривалість процедури ≥ 272 хв ($p = 0,012$, ВР [95% ДІ] = 2,2 [1,2-4,1]) були незалежними предикторами розвитку ПОІУ. ІМТ > 30 кг/м² ($p = 0,002$, ВР [95% ДІ] = 2,4 [1,4-4,0]), післяопераційні ускладнення ($p = 0,003$, ВР [95% ДІ] = 2,2 [1,3-3,8]), а бактерії 3-або 4-MRGN ($p = 0,001$, HR [95% ДІ] = 7,7 [2,2-27,3]) незалежно асоціювалися зі зниженням загальної виживаності. ПОІУ пов'язані зі зниженням загального виживання після резекції метастазів колоректального раку. Як незалежні фактори ризику розвитку ПОІУ було визначено вік >65 років, наявність супутньої патології, одномоментне видалення первинної пухлини і біліарний дренаж. Високий ІМТ, післяопераційна захворюваність і наявність бактерій 3-/4-MRGN незалежно один від одного були асоційовані з гіршими показниками виживаності).

1.8 Група бактерій ESKAPE - основна причина післяопераційних інфекційних ускладнень

ESKAPE - це акронім, утворений з перших літер назв 6 груп високовірулентних і стійких до антибіотиків бактеріальних патогенів: *Enterococcus faecium*,

Staphylococcus aureus, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Enterobacter* spp. (іноді акронім розширюють до **ESKAPEE**: + *Escherichia coli*), які підтверджено асоціюються з резистентністю до ≥ 3 різних класів антибіотиків. Групи виділено ще у 2008 р. [179].

Ця група грампозитивних (2) і грамнегативних (4) бактерій через їхню зростаючу множинну лікарську стійкість (МЛС) може "уникати" зазвичай використовуваних антибіотиків [156].

У всьому світі ESKAPE є основною причиною небезпечних для життя нозокоміальних або внутрішньолікарняних інфекцій у пацієнтів з ослабленим імунітетом і в критичному стані, які піддаються найбільшому ризику [146]. Через природні та неприродні селективні тиски і чинники стійкості бактерій до антибіотиків зазвичай виникає внаслідок генетичної мутації або придбання генів стійкості до антибіотиків за допомогою горизонтального перенесення генів – процесу генетичного обміну, за допомогою якого стійкість до антибіотиків може поширюватися [37].

Основні причини появи групи бактерій ESKAPE: нерозважливе надмірне використання антибіотиків не тільки в охороні здоров'я, а й у тваринництві та сільському господарстві, неправильне використання та недостатнє дотримання рекомендацій щодо лікування [53]. Тому дедалі менше і менше методів лікування антибіотиками ефективні для викорінення бактеріальних інфекцій. Ці патогени ESKAPE, поряд з іншими стійкими до антибіотиків бактеріями, являють собою взаємопов'язану глобальну загрозу здоров'ю [156].

З глобальної точки зору, поява бактерій з МРЛС є причиною близько 15,5% випадків внутрішньолікарняних інфекцій, і наразі налічується близько 0,7 мільйона смертей від захворювань з лікарською стійкістю [56,144]. Патогени ESKAPE відрізняються від інших патогенів підвищеною стійкістю до зазвичай використовуваних антибіотиків, таких як пеніцилін, ванкоміцин, карбапенеми тощо. Ця підвищена стійкість у поєднанні з клінічною значущістю цих бактерій у медичній сфері призводить до необхідності розуміння механізмів їхньої стійкості та боротьби з ними за допомогою нових антибіотиків. Загальні механізми стійкості включають продукування ферментів, які атакують структуру антибіотиків (наприклад, β -

лактамази, що інактивують β -лактамні антибіотики), модифікацію цільової ділянки, на яку націлений антибіотик, так що він більше не може зв'язуватися належним чином, ефлюксні насоси та утворення біоплівки. Ефлюксні насоси є особливістю мембрани грамнегативних бактерій, яка дає їм змогу постійно відкачувати чужорідний матеріал, включно з антибіотиками, тож усередині клітини ніколи не міститься достатньо високої концентрації препарату, для достатнього ефекту [110].

Через підвищену стійкість до антибіотиків, які часто використовуються, ці патогени становлять додаткову загрозу безпеці населення в цілому, особливо тих, хто часто взаємодіє з лікарняним середовищем, оскільки вони найчастіше сприяють внутрішньолікарняним інфекціям (ВЛІ). Підвищений профіль стійкості до протимікробних препаратів у цих патогенів різниться, проте вони виникають зі схожих причин. Однією з поширених причин стійкості до антибіотиків є неправильне дозування. Коли призначається субтерапевтична доза або пацієнт вирішує використовувати менше призначеного йому антибіотика, бактеріям надається можливість адаптуватися до лікування. За нижчих доз або, коли курс антибіотиків не завершено, певні штами бактерій розвивають лікарсько-стійкі штами в процесі природного відбору [53,156]. Це відбувається через випадкові генетичні мутації, які постійно відбуваються в багатьох формах живих організмів, включно з бактеріями та людьми. Природний відбір підтримує збереження штамів бактерій, які розвинули певну мутацію, що дає їм змогу виживати. Особливості мікроорганізмів групи ESKAPE є фундаментом розвитку антибіотикорезистентності в сучасній медицині. *Enterococcus faecium* входить до складу нормальної мікрофлори травного тракту людини, її здатність використовувати енергію бродіння дозволяє існувати як в умовах достатньої кількості кисню, так і за його нестачі. Бере участь в ППНМД (ендокардит, інфекція сечових шляхів, простатит, внутрішньочеревна інфекція, флегмона і ранова інфекція із супутньою бактеріємією) у хворих із ослабленим імунітетом. Вона часто проявляє стійкість до β -лактамних антибіотиків, включно з пеніциліном та іншими антибіотиками резерву [144]. Останні десятиріччя спостерігається зростання штамів ентерококів, стійких до ванкоміцину (VRE), включно зі зростанням стійкості *E. faecium* до ванкоміцину, особливо ванкоміцину-А [179]. Ці штами, стійкі до

ванкоміцину, демонструють виражену здатність розвивати і ділитися своєю стійкістю за допомогою горизонтального перенесення генів, а також кодують фактори вірулентності, які контролюють фенотипи. Можливий ріст у різних середовищах, включно з медичними пристроями, такими як сечові катетери та протези серцевих клапанів в організмі [151]. За нормальних умов *Staphylococcus aureus* не становить небезпеки для людей з неослабленою імунною системою, також варто зазначити, що близько 25-40 % населення є постійними носіями цієї бактерії, яка може зберігатися на шкірних покривах і слизових оболонках верхніх дихальних шляхів [151]. Але доволі часто може викликати широкий спектр захворювань, починаючи з легких шкірних інфекцій: вугрі, імпетиго, фурункули, флегмони, карбункули, стафілококовий опікоподібний шкірний синдром та абсцеси, і закінчуючи смертельно небезпечними захворюваннями, такими як пневмонія, менінгіт, остеомієліт, ендокардит, інфекційно-токсичний шок та сепсис. Діапазон захворювань простягається від шкірних, м'яких тканин, респіраторних, кісткових, суглобових та ендovasкулярних до ранових інфекцій. Подібно до *E. faecium*, *S. aureus* також може спричиняти інфекції на імплантованих медичних пристроях і утворювати біоплівки, які ускладнюють лікування антибіотиками. Приблизно 25% штамів *S. aureus* секретують екзотоксин TSST-1, відповідальний за виникнення синдрому токсичного шоку [23,207].

Бактерія *Klebsiella pneumoniae* є збудником різних інфекцій, включно з пневмонією, сепсисом, інфекціями сечовивідних шляхів, бактеріємією, менінгітом та абсцесами в печінці [151]. До інфікування звичайними штамми частіше схильні люди з імунодефіцитами, проте виявляють і гіпервірулентні штами, що вражають здорових людей [163]. Зустрічається на медичних приладах і є частою причиною внутрішньолікарняних інфекцій. Деякі штами також виробили β -лактамази, які дають їм змогу бути стійкими до багатьох із зазвичай використовуваних антибіотиків, включно з карбапенемами, що призвело до появи карбапенем-резистентної *K. pneumoniae* [44,81].

Хоча природне середовище існування *Acinetobacter baumannii* залишається невідомим, в клінічній практиці вони відповідальні за безліч випадків внутрішньолікарняних інфекцій. Викликають менінгіт, пневмонію, зараження ран, інфекції кровотоку та урологічні інфекції. Опортуністичні захворювання, спричинені *Acinetobacter baumannii*, можуть не відрізнятися за симптомами від тих, що викликані іншими бактеріями. Дана бактерія становить дуже низький ризик для здорових людей, однак пацієнт, які перебували в відділенні інтенсивної терапії та реанімації, та мали пролонговане лікування в інших відділеннях, мають високий ризик розвитку. У важких хворих *A. baumannii* викликає пневмонію, сепсис, уретрит, ранову інфекцію [73,135,151]. *A. baumannii* здатний розвиватися в умовах різних несприятливих середовищ завдяки своїй толерантності до різних температур, рН, рівнів поживних речовин, а також до сухих середовищ [210]. Грамнегативні аспекти мембранної поверхні *A. baumannii*, включно з ефлюксом насосом і зовнішньою мембраною, забезпечують їй ширший спектр стійкості до антибіотиків [29,210].

Одним з провідних збудників найважчих інфекційних ускладнень є *Pseudomonas aeruginosa*, здатна виживати в екстремальних умовах, та у ґрунті, завдяки своїй універсальності вона досить добре виживає в легенях хворих із пізньою стадією кістозного фіброзу. Вона також отримує вигоду з тих самих раніше згаданих факторів резистентності до грамнегативних бактерій, що й *A. baumannii*. Існують також мутанти *P. aeruginosa* з активованими ефлюксом насосами, що робить пошук ефективного антибіотика неймовірно складним [29]. Існують також деякі штами *P. aeruginosa* з множинною лікарською стійкістю (МЛС), які експресують β -лактамази, а також активовані ефлюксні насоси, що може зробити лікування особливо складним. [37].

Деякі штами *Enterobacter* спричиняють інфекції сечовивідних шляхів і крові та є стійкими до множинної лікарської терапії. Колістин і тайгециклін є 2 з єдиних антибіотиків, які наразі використовуються для лікування [37]. У деяких видів *Enterobacter* спостерігалось 5-300-кратне збільшення мінімальної інгібуючої концентрації під впливом декількох концентрацій хлориду бензалконію, що

поступово збільшуються [Glover Sopirala]. Інші грамнегативні бактерії (включно з *Enterobacter*, а також видами *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* та інші) також продемонстрували схожу здатність адаптуватися до дезінфікуючого БАХ [43,44,73,210,212].

1.9 Антибіотикопрофілактика післяопераційних інфекційних ускладнень

Історично склалося так, що тип, спосіб і тривалість застосування хірургічної антибіотикопрофілактики (ХАП) у періопераційному періоді завжди залишали на розсуд хірурга через відсутність керівних принципів [231] Цю відсутність конкретики на ХАП поступово замінили безліччю посібників, які постійно оновлювали [231]. Постійно діючою рекомендацією цих керівництв був вузький спектр вибору антибіотиків, введення протягом години після розрізу й обмеження тривалості ХАП до менш ніж 24 годин після операції [18].

Згідно із систематичним оглядом [211] чинні рекомендації з антибіотикопрофілактики було опубліковано у 2013 році. Як правило, первинну ХАП слід проводити, за наявності показань, упродовж 1-ої години до розрізу, з подальшими додатковими ін'єкціями, якщо тривалість операції перевищує 2 періоди напіврозпаду препарату. Введення не слід продовжувати більш ніж через 24 год після операції, і в більшості випадків рекомендується одноразова передопераційна доза.

Мережевий мета-аналіз 5 рандомізованих досліджень [81] в аспекті порівняння 4 стратегій антибіотикопрофілактики (лише передопераційна, коротка післяопераційна (тобто продовження профілактики максимум на 2 дні), післяопераційна довготривала (подовження більше, ніж на 2 дні після операції) та оперативна) та негативний контроль (без антибіотикопрофілактики) показав, що відсутність антибіотиків продемонструвала найбільшу вірогідність досягнення більш низької частоти ІОХВ. Жодні прямі статистичні дані не підтверджують висновок про те, що відсутність профілактики не є найкращою стратегією зниження післяопераційних інфекцій. Однак все ще необхідні додаткові відносні випробування та статистичні докази.

Рекомендують періопераційні антибіотики протягом щонайменше 3 днів у пацієнтів, які перенесли передопераційне стентування або рецидивуючий холангіт, або мають підвищений ризик печінкової недостатності після гепатектомії [212].

Зазначено, що періопераційне протиінфекційне лікування під час резекції печінки зазвичай проводять у вигляді одноразової дози перед розрізом із повторними дозами залежно від тривалості процедури та кінетики виведення використовуваного лікарського засобу МРЛС, але є небагато даних, які підтримують тривале протиінфекційне лікування, якщо тільки пацієнти не оперуються в умовах інфекції. Проведено порівняння 2 схем антибіотикопрофілактики у хворих із плановою відкритою та лапароскопічною резекцією печінки (218 і 185 хворих відповідно): антибіотик фломоксеф натрію за 1 годину до операції та протягом 24 годин після операції (короткострокова група) і фломоксеф натрію протягом 72 годин після операції (довгострокова група). Частота інфекцій у місці хірургічного втручання була порівнянною між короткостроковими і довгостроковими групами серед пацієнтів, які перенесли відкриту (13,5% проти 10,8%; $P = 0,80$) або лапароскопічну (3,3% проти 1,7%; $P > 0,99$) резекцію печінки [201]. Загальну адекватну методологію антимікробної терапії викладено в роботі [125]: одержання точного діагнозу інфекційного захворювання; строки початку протимікробної терапії; емпірична та остаточна антимікробна терапія (якщо мікробіологічні результати не стають доступними протягом 24-72 годин, початкова терапія інфекції часто є емпіричною та визначається клінічною картиною; поширеним підходом є використання антибіотиків широкого спектра дії як початкова емпірична терапія); ідентифікація патогенної речовини (наприклад, антибіотики, які є причиною зараження печінки, або антибіотики, які не є причиною зараження печінки); ідентифікація патогенної речовини.

Передопераційну антимікробну профілактику використовують для зниження частоти післяопераційних інфекцій у місці хірургічного втручання [125]. Пацієнти, які проходять процедури, пов'язані з високим рівнем інфікування, ті, які пов'язані з імплантацією протезного матеріалу, і ті, в яких наслідки інфекції серйозні, повинні

отримувати періопераційні антибіотики. Антибіотики повинні охоплювати найімовірніші організми і бути присутніми в тканинах, коли робиться початковий розріз, і адекватні концентрації в сироватці повинні підтримуватися під час процедури. Одноразова доза цефалоспоринової (наприклад, цефазолінової), введена протягом 1 години до початкового розрізу, підходить для більшості хірургічних процедур; ця практика націлена на найімовірніші організми (тобто флору шкіри), уникаючи при цьому непотрібної антимікробної терапії широкого спектра дії. Тривалість профілактики інфекції в місці хірургічного втручання не повинна перевищувати 24 годин у більшості випадків. Виявлено, що синергія має два суперечливих ефекти: вона швидше знищує інфекцію і тим самим скорочує час, протягом якого можуть виникнути резистентні мутанти, але збільшує селективну перевагу цих мутантів над клітинами дикого типу. Коли конкуренція за ресурси слабка, перший ефект є домінуючим, і посилення синергії більш ефективно запобігає множинній лікарській стійкості. Однак за умов сильної конкуренції за ресурси виникає компроміс, за якого більша синергія збільшує швидкість виведення інфекції, але також збільшує ризик МРЛС [221].

Відповідно до системного огляду літератури (систематичні огляди, огляди з метааналізом), який охоплює переважно репрезентативні результати досліджень останніх 10 років, визначено актуальність даного дослідження та сформульовано мету та завдання дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих основної та контрольної групи

Дослідження було проведено серед 105 пацієнтів, які були розподілені на дві групи: 1 групу склали 52 пацієнти (7 – з ГЦК, 28 – з ХК, 17 – з метастазами колоректального раку) з біліарною обструкцією; 2 групу – 53 пацієнти (25, 11 та 17 відповідно) без біліарної обструкції (табл. 2.1). Пацієнти обох груп були статистично однорідні за віком та статтю. Вік хворих групи 1 у середньому становив $60,2 \pm 10,7$ років, групи 2 – $63,5 \pm 11,4$ років.

Таблиця 2.1.

Розподіл хворих за віком, статтю, ІМТ та гістотипом пухлини

Показники	Групи				P ₁₂
	1 (n=52)		2 (n=53)		
	абс	%	абс	%	
Вік, роки (рис. 2.1.)					
31-40	2	3,8	1	1,9	0,94
41-50	12	23,1	9	17,0	0,65
51-60	15	28,8	14	26,4	1,00
61-70	12	23,1	15	28,3	0,65
71-80	8	15,4	11	20,8	0,65
81-90	3	5,8	3	5,7	1,00
Стать:					
чоловіки	28	53,8	26	49,1	0,95
жінки	24	46,1	27	50,9	0,95
ІМТ, кг/м ²					
< 24,9	21	40,4	20	37,7	0,41
>24,9	31	59,6	33	62,3	0,32
Гістологічний тип					
ГЦК	7	13,5	25	47,2	0,03
ХК	28	53,8	11	20,8	0,04
	Продовження таблиці 2.1				

Метастази колоректального раку	17	32,7	17	32,1	0,89
-----------------------------------	----	------	----	------	------

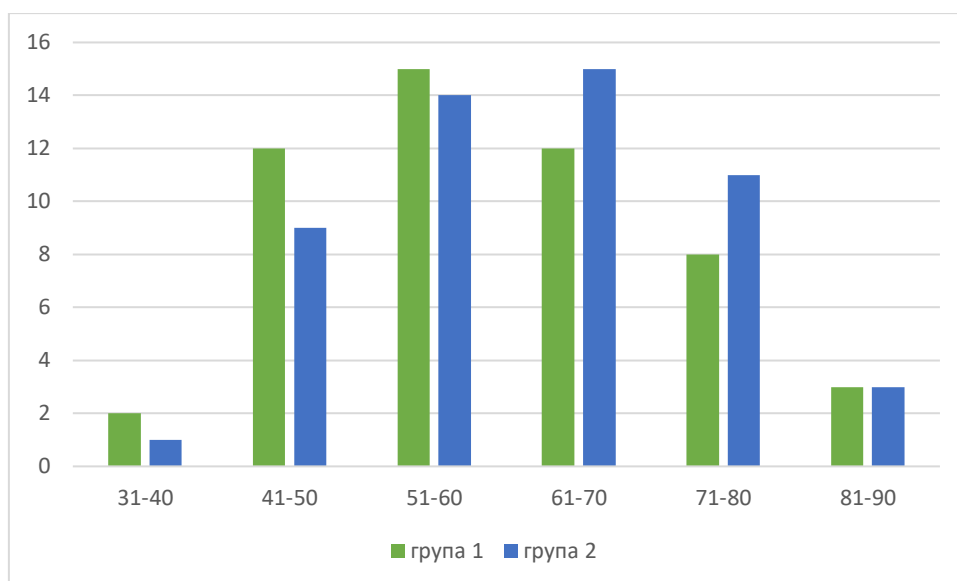


Рис. 2.1. Розподіл хворих за віком

Критеріями включення в дослідження були:

- пацієнти чоловічої та жіночої статі у віці 18–75 років;
- гістологічне підтвердження ГЦК, ХК або метастази колоректального раку;
- наявність або відсутність біліарної обструкції у хворих на ГЦК, ХК, метастази колоректального раку в печінці, підтверджена КТ, мультипараметричною МРТ і, зокрема, МР-холангіографією;
- пухлина, яка потребує резекції більше або рівно 3 сегментів;

Критеріями виключення з дослідження були:

- рецидиви ГЦК або ХК;
- гостра бактеріальна інфекція протягом 4 тижнів до обширної гепатектомії;
- обширна резекція печінки в поєднанні з резекцією інших органів черевної порожнини, окрім жовчного міхура;
- інвазія воротної вени та перитонеальні метастази;
- хірургічні втручання шляхом комбінації обширної резекції і радіочастотної абляції;

- повторна резекція печінки, попереднє лікування ГЦК (наприклад, трансартеріальна хіміоемболізація або хіміотерапія);

Дослідження виконані у відповідності до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.) та “Конвенції Ради Європи щодо прав людини та біомедицини” у рамках програми дисертаційного дослідження. Дослідження схвалено експертною комісією з питань етики Універсальної клініки «Оберіг».

Відповідно до діагнозу хворим виконані: правобічна/лівобічна гепатектомія (ПГЕ/ЛГЕ); розширена ПГЕ/ЛГЕ; тотальна каудальна лобектомія; лімфаденектомія по Y.Nimura (ЛЕ); розширена ЛЕ; холецистектомія; резекція гепатікохоледоха; резекція позапечінкових жовчних проток (РПЖП); РПЖП та конфлюенса; резекція гепатікоєюноанастомоза. Пацієнти груп були статистично однорідні за варіантами виконаних оперативних втручань (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл хворих за варіантами резекцій печінки та післяопераційними інфекційними ускладненнями

Показники	Групи				P ₁₂
	1 (n=52)		2 (n=53)		
	Абс	%	абс	%	
Варіанти резекцій					
ПГЕ	5	9.6	4	7.5	0.64
РПГЕ	3	5.8	3	5.7	0.96
ПГЕ+ТКЛЕ	4	7.7	4	7.5	0.95
ПГЕ+ХЕ+ЛЕ	3	5.8	3	5.7	0.96
ПГЕ+ ТКЛЕ+ РГХ	2	3.8	3	5.7	0.80
ПГЕ+ТКЛЕ+РПЖП+ХЕ	3	5.8	2	3.8	1.00
ПГЕ+ТКЛЕ+РГХ+ХЕ	2	3.8	4	7.5	0.65
ПГЕ+ ТКЛЕ+ РГХ+ХЕ+	4	7.7	3	5.7	0.83
ЛГЕ+ТКЛЕ	2	3.8	4	7.5	0.80
РЛГЕ+ЛЕ	4	7.7	3	5.7	0.83
	Продовження таблиці 2.2				

ЛГЕ+ТКЛЕ+РЛЕ	3	5.8	2		0.80
ЛГЕ+ ТКЛЕ+РПЖП	4	7.7	5	11.4	0.73
ЛГЕ+ТКЛЕ+РПЖПК+Л	3	5.8	2	3.8	0.80
ЛГЕ+ТКЛЕ+ХЕ+ЛЕ	5	9.6	2	3.8	0.56
ЛГЕ+ТКЛЕ+РГСА+РЛЕ	3	5.8	2	3.8	0.80
ЛГЕ+ТКЛЕ+РГХ+ХЕ+Р	2	3.8	7	13.2	0.59
Час операції (хв), медіана (діапазон)	410 (340–490)		365 (320–410)		0,06
Операційна крововтрата (мл), медіана (діапазон)	890 (540 –1290)		710 (340–1150)		0,05
Післяопераційні інфекційні ускладнення					
інфекція області хірургічного втручання	15	28,8	7	13,2	0,05
інфекції верхніх дихальних шляхів	6	11,5	2	3,7	0,04
пневмонія	7	13,4	2	3,7	0,03
холангіт	9	17,3	1	1,9	0,02
інфекції центрального кровообігу	7	13,4	1	1,9	0,03
інфекції сечовивідних шляхів	8	15,4	2	3,7	0,04
Час стаціонарного лікування, доба, медіана	20 (10 – 34)		13 (9 - 22)		0,05

Примітки: 1 група – пацієнти без біліарної обструкції, 2 група – пацієнти з біліарною обструкцією, ПГЕ/ЛГЕ – правобічна/лівобічна гепатектомія; РПГЕ/РЛГЕ – розширена ПГЕ/ЛГЕ; ТКЛЕ – тотальна каудальна лобектомія; ЛЕ – лімфаденектомія по Y.Nimura; РЛЕ – розширена ЛЕ; ХЕ – холецистектомія; РГХ – резекція гепатікохоледоха; РПЖП – резекція позапечінкових жовчних проток; РПЖПК – РПЖП та конfluence; РГСА – резекція гепатікоєюноанастомоза.

Для стандартизації наукових медичних досліджень та адекватних зіставлень результатів при об'єктивному аналізі медичних карт пацієнтів оцінку коморбідності проводили за індексом Charlson [41]. Наведено приклад оцінки коморбідності хворого В. за допомогою індексу Charlson (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Оцінка коморбідності хворого В. за допомогою індексу Charlson

Захворювання	Бал	
	вибір	хворого
1	2	3
Інфаркт міокарду	1	—
Серцева недостатність	1	X
Ураження периферичних судин	1	—
Минуще порушення мозкового кровообігу	1	—
Продовження таблиці 2.3		
Гостре порушення мозкового кровообігу з мінімальними залишковими явищами	1	—
Деменція	1	—
Бронхіальна астма	1	—
Хронічні неспецифічні захворювання легень; хронічний бронхіт; емфізема легень; бронхіальна астма; бронхоектази; хронічна пневмонія; інтерстиціальні хвороби легень; пневмофіброз	1	—
Колагенози	1	—
Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки	1	—
Цироз печінки без портальної гіпертензії	1	X
Цукровий діабет без звичайно-органних уражень	1	—
Продовження таблиці 2.3		

Гостре порушення мозкового кровообігу з геміплегією або параплегією	2	—
Хронічна ниркова недостатність із рівнем креатиніну > 3 мг %	2	—
Цукровий діабет	2	X
Продовження таблиці 2.3		
Злоякісні пухлини без метастазів	2	—
Гострий та хронічний лімфо- або мієлолейкоз	2	—
Лімфоми	2	—
Цироз печінки з портальною гіпертензією	3	—
Злоякісні пухлини із метастазами	6	X
Синдром набутого імунodefіциту	6	—
40 – 49 років	1	—
50 – 59 років	2	—
60 – 69 років	3	—
70 – 79 років	4	—
80 – 89 років	5	X
Сума балів	—	15

Для встановлення діагнозу та ускладнень, які виникали у пацієнтів після оперативного втручання, були використані об'єктивні дані, лабораторні, радіологічні та інструментальні дослідження.

2.2. Променева діагностика

Ультразвукові дослідження виконували за допомогою ультразвукової системи Siemens Sequoia за наступними режимами сканування: 2D сіра шкала; кольоровий доплер швидкості; кольоровий доплер енергії; кольоровий

конвергентний доплер; кольоровий тканинний доплер; М-режим, кольоровий М-режим; PW и HPRF.

МРТ обстеження пацієнти проходили на апараті Magnetom Vida (Siemens) з індукцією магнітного поля 3,0 Тл з використанням парамагнітного контрастного засобу Дотавіст («Фармак», 14 мл, внутрішньовенно, 3 мл/с). Дотавіст призначений лише для внутрішньовенного введення. Внутрішньовенне введення Дотавіста виконується в лежачому положенні пацієнта. Після введення пацієнт повинен перебувати під наглядом не менше 30 хвилин, оскільки досвід показує, що більшість побічних ефектів виникає протягом цього періоду [13].

МСКТ обстеження пацієнти проходили на томографі Siemens Somatom Go. Up. Еквівалентна ефективна доза² при МСКТ обстеженні грудної порожнини, черевної порожнини та органів малого тазу (за показаннями) становила від 18,2 мЗв до 27,5 мЗв, грудної порожнини та черевної порожнини – від 12,8 мЗв до 19,1 мЗв, та органів малого тазу – від 14,6 мЗв до 18,2 мЗв.

2.3. Доопераційне планування резекції злоякісної пухлини печінки

Точна ідентифікація меж патологічного вогнища при плануванні лінії резекції злоякісної пухлини з максимальним збереженням інтактної тканини є актуальною проблемою в онкохірургії.

Опції стандарту обробки, зберігання, передачі, друку та візуалізації КТ/МРТ зображень DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) забезпечує створення на основі послідовно отриманих аксіальних 2D томограм в автоматичному (або напівавтоматичному) режимі віртуальної 3D моделі печінки з ідентифікованими васкулярними територіями (рис.2.2), виділенням потенційної лінії резекції (рис. 2.3) та кількісними характеристиками (рис. 2.4), а саме: загальний обсяг паренхіми печінки, обсяг пухлини, обсяг медіальної секції, функціональний обсяг, обсяг латеральної секції.

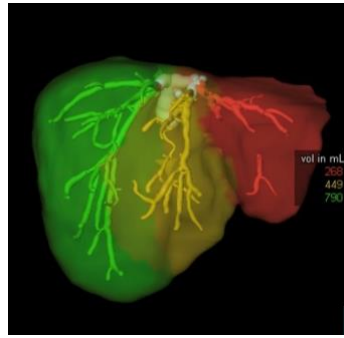


Рис. 2.2. Хворий Т. 3D КТ зображення. Розподіл печінки на васкулярні території відповідно до правої, серединної, лівої печінкових вен.

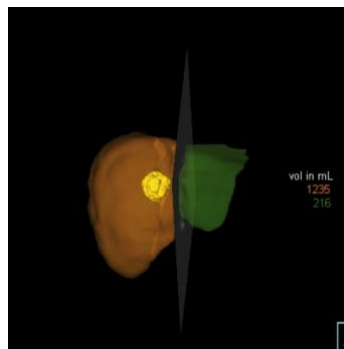


Рис. 2.3. Хворий Т. 3D КТ зображення. Перихілярна ХК (виділено жовтим кольором). Розподіл печінки по потенційній лінії резекції на праву частку + медіальну секцію та на латеральну секцію

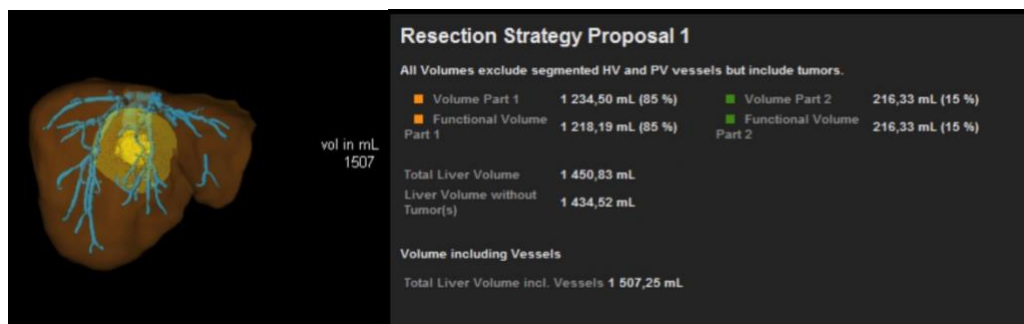


Рис.2.4. Хворий Т. 3D КТ зображення. Перихілярна ХК. Загальний об'єм паренхіми печінки – **1450 мл**. Об'єм утворення – **16 мл**. Об'єм правої частки та медіальної секції – **1234 мл, 85%** (функціональний **1218 мл – 85%**). Об'єм латеральної секції – **217 мл, 15%**. Лінія резекції пухлини по межі жовто-коричневого поля та коричневого поля.

Мінімально інвазивна та точна анатомічна резекція печінки допомагає хірургу повністю видалити ураження, ефективно контролювати кровотечу, зберегти максимальну залишкову функцію печінки, зменшити ступінь травми та прискорити одужання хворого.

2.4. Загальні та біохімічні дослідження

Всім пацієнтам виконували загальний клінічний аналіз крові за допомогою автоматичного гематологічного аналізатору «Sysmex XS 500i». Для аналізу використовувалося 20 мкл цільної або капілярної крові.

Для виконання біохімічних лабораторних досліджень, а саме аланінамінотрансфери, аспартатамінотрансфери, гама-глутаматтрансфери, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, білірубину загального та прямого, холінестерази, креатиніну, сечовини, сечової кислоти, альбуміну, С-реактивного протеїну використовували біохімічний аналізатор «Respons 920», для дослідження системи гемостазу – коагулометр «Sysmex CA-660», для визначення рівня прокальцитоніну методом імуноферментного флуоресцентного аналізу ІФА (ELFA) – аналізатор «mini VIDAS» (рис. 2.11), для визначення сумарних антитіл до вірусу гепатиту С – прилад ARCHITECT i1000SR, аналіз на поверхневий антиген вірусу гепатиту В HBsAg – на аналізаторі «Immulin 2000».

2.5. Методи мікробіологічних досліджень

2.5.1. Культивування ізолятів

Специфічним методом було мікробіологічне обстеження з посівами на відповідні середовища зразків сечі, мокроти, жовчі, зразків із рани.

Посів зразків із ран виконували на наступні поживні середовища: 2 чашки колумбійського агару з 5% баранячої крові (Graso, Польща), середовище Ендо (Фармактив, Україна), жовточно-сольовий агар з манітом (Biomerieux, Франція), ентерококагар (Фармактив, Україна), агар Сабуро (Biomerieux, Франція) та у пробірку із тіогліколевим середовищем з ризазурином (Biomerieux, Франція). Одну чашку з

колумбійським агаром з 5% баранячої крові та посіви на інші середовища інкубували у звичайній атмосфері за температури +37 °С протягом 24-48 год залежно від виду середовища. Другу чашку колумбійського агару з 5% баранячої крові інкубували в анаеробних умовах (Gene Box із газогенеруючим пакетом Анаеро (Biomerieux, Франція)) за температури +37 °С. Анаеробні умови контролювали за допомогою індикаторної смужки (Biomerieux, Франція). Тіогліколеве середовище інкубували в звичайній атмосфері за температури +37 °С до 10 діб.

Посів крові. У флакони для культивування аеробних мікроорганізмів BacT/ALERT FA Plus та анаеробних мікроорганізмів BacT/ALERT FN Plus вносили по 5 мл крові.

Флакони інкубували у приладі BacT/ALERT 3D 120 (Biomerieux, Франція) до 10 діб .

У разі наявності росту мікроорганізмів робили висіви культуральної рідини на колумбійський агар із 5% баранячої крові (Graso, Польща). Посіви із флаконів для аеробів інкубували у звичайній атмосфері за температури +37 °С, а для анаеробів – у контрольованих анаеробних умовах (Gene Box із газогенеруючим пакетом Анаеро (Biomerieux, Франція) за температури +37 °С. Посіви інкубували 24 години; у разі відсутності росту інкубацію продовжували до 48 годин.

Посів жовчі. Кожну порцію жовчі висівали на однаковий набір поживних середовищ: колумбійський агар з 5% баранячої крові (Graso, Польща), середовище Ендо (Фармактив, Україна), жовтково-сольовий агар з манітом ((Biomerieux, Франція), ентерококагар (Фармактив, Україна), SS-агар (шигела-сальмонела агар, (Biomerieux, Франція), агар Сабуро (Biomerieux, Франція). Після посіву на щільні поживні середовища залишки жовчі зливали в одну пробірку, перемішували та сіяли у селенітовий бульйон. Посіви інкубували за температури +37 °С протягом 24-48 год залежно від виду середовища. Селенітовий бульйон інкубували за температури +37 °С протягом 18 годин, після інкубації робили висів на SS-агар.

Зразки **мокроти, сечі** висівали на колумбійський агар з 5% баранячої крові (Graso, Польща), середовище Ендо (Фармактив, Україна), жовточно-сольовий агар із манітом (Biomerieux, Франція), ентерококагар (Фармактив, Україна), агар Сабуро (Biomerieux, Франція). Посіви інкубували за температури +37 °С протягом 24-48 годин залежно від виду середовища.

2.5.2. Ідентифікація культур мікроорганізмів

Ідентифікацію культур мікроорганізмів у разі росту на поживних середовищах проводили за допомогою мас-спектрометричного аналізатора Vitek MS (Biomerieux, Франція) із технологією MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization - Time of Flight, часопролітна матрикс асоційована десорбція/іонізація) [183, 244].

Стандарт надійної та швидкої ідентифікації мікроорганізмів при мінімальній пробопідготовці, MALDI-TOF MS використовується у поєднанні з час-прогоновим мас-аналізатором. Верхній рубіж обумовлюваних мас обмежується пропускнуою здатністю аналізатора (близько 1MDa). Чутливість методу: <<1 фемтомоль. Дозволяє ідентифікувати бактерії, дріжджі та міцеліальні гриби. Класифікація та ідентифікація мікроорганізмів досягається у вигляді визначення унікального «протеомного відображення» мікроорганізму. Зокрема, ідентифікація відбувається щодо рибосомальних білків. Для визначення ідентичності мікроорганізму система порівнює отримані мас-спектри з великою сертифікованою референтною бібліотекою. Ця бібліотека містить інформацію про 3813 видів мікроорганізмів. Імовірність точної ідентифікації – 99% [183,244].

2.5.3. Synergy-тест та диско-дифузійний метод

Чутливість мікроорганізмів визначали диско-дифузійним методом. Дослідження виконували відповідно до вимог стандартів EUCAST 2023 та відповідно до інструкцій виробника. Використовували середовище Мюллера Хінтона (Liofilchem, Італія) та диски з антибіотиками (Liofilchem, Італія). Диско-дифузійний метод є найпоширенішим методом оцінки індивідуальної комбінації

антибіотиків. Ефект від застосування комбінації антибіотиків може бути 4-х видів (рис.2.5) [97,118,119]:

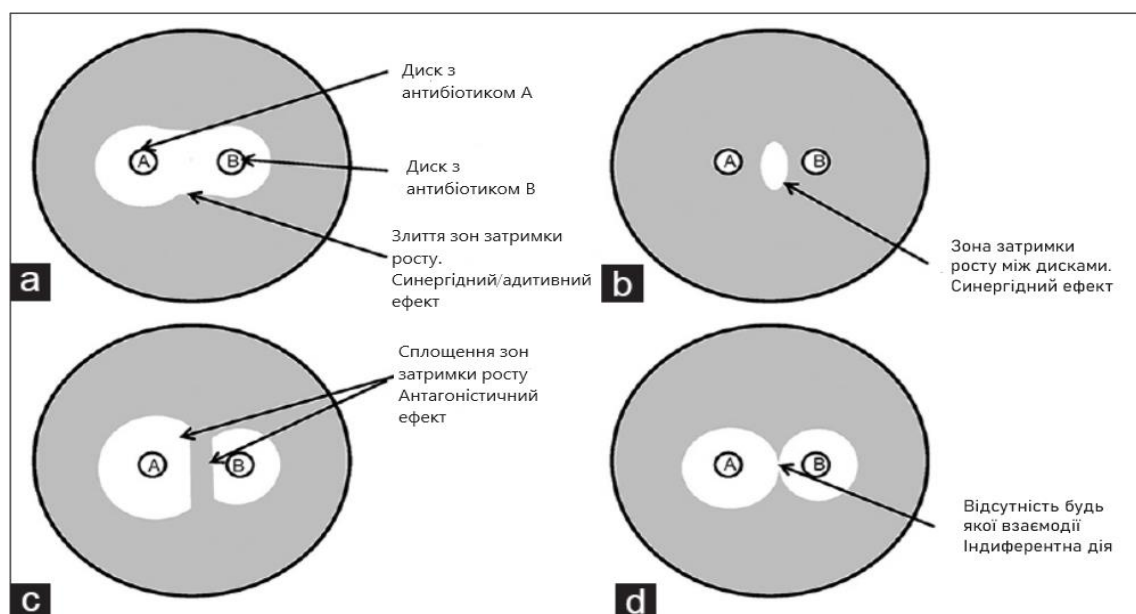


Рис. 2.5. Семантика синергійного тесту.

- синергійний – коли ефект від використання 2-х антимікробних препаратів більший, ніж сума їх дії окремо ($1 + 1 = 3$);
- адитивний – коли ефект від використання 2-х антимікробних препаратів дорівнює простій сумі дії кожного препарату ($1+1=2$);
- індиферентний – ефект кожного з застосовуваних антибіотиків проявляється незалежно один від одного ($1+1=1$);
- антагоністичний – ефект комбінації препаратів може зменшуватися порівняно з дією будь-якого окремо взятого антибіотика ($1+1=-1$).

Результат визначення синергічної дії антибіотиків диско-дифузним методом не можна розрахувати, він є якісним.

Виділяли згідно критеріїв інтерпретації результатів EUCAST три ступеня чутливості антибіотиків R, I, S, що означає «резистентні», «помірно резистентні » та «чутливі» відповідно.

2.6. Статистична обробка результатів

Статистична обробка кількісних показників була проведена з використанням Microsoft Excel 2010 (номер ліцензії 02260-018-0000106-48794) і Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909E415822FA). Нормальність розподілу даних оцінили за допомогою тесту Шапіро – Вілка. Використали параметричні та непараметричні методи математичної статистики. Достовірність відмінностей середніх і кількісних ознак із нормальним розподілом визначали за критерієм Стюдента (t); дані наведено як середнє арифметичне (M) та похибка середнього арифметичного (m). Відносні показники порівняли, використавши критерій хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Рівень значущості відмінностей – $p < 0,05$, тенденцію визначали, коли $p < 0,1$.

Показники діагностичної ефективності.

Адекватність (надійність і обґрунтованість) способів діагностики визначалася загальноприйнятими класичними критеріями [2]: чутливість (Ч), специфічність (С), прогностичність (П), точність (Т), ефективність (Е). Семантика критеріїв визначалася за матрицею ретроспективно верифікованих висновків, сформованих на основі конкретних історій хвороби пацієнтів (таблиця 2.4).

Таблиця 2.4

Матриця діагностичних висновків

За результатом дослідження у пацієнта визначена	Верифіковано	
	патологія	Відсутність патології
Патологія	ІП	ХП
відсутність патології	ХН	ІН

Примітка: ІП – істинно позитивний висновок; ІН – істинно негативний висновок; ХП – хибнопозитивний висновок; ХН – хибнонегативний висновок.

Чутливість [2] – здатність методу правильно виявити хворих з конкретною патологією серед групи осіб:

$$\text{Ч} = \frac{\text{ІП}}{\text{ІП} + \text{ХН}} \times 100\% \quad (2.1)$$

Специфічність [2] – здатність методу правильно виявляти хворих, які не мають конкретної патології, серед всіх обстежених:

$$C = \frac{IH}{IH+X\P} \times 100\% \quad (2.2)$$

Ефективність [2] – характеризує майстерність використання методу для виявлення патології:

$$E = \frac{I\P}{I\P+IH+X\P+XH} \times 100\% \quad (2.3)$$

Прогностичність [2] – здатність методу передбачити розвиток патології, якщо результати дослідження є позитивними:

$$P = \frac{I\P}{I\P+X\P} \times 100\% \quad (2.4)$$

Точність [2] – частка справжніх висновків у загальній кількості досліджень:

$$T = \frac{I\P+IH}{I\P+IH+X\P+XH} \times 100\% \quad (2.5)$$

Для порівняльного аналізу клінічних, анатомічних, радіологічних та мікробіологічних особливостей було сформовано ідентичні за статтю та віком групи хворих.

Застосований комплекс клінічних, радіологічних, біохімічних і мікробіологічних методик дозволяє об'єктивізувати дослідження та отримати нові дані в аспекті ідентифікації післяопераційних інфекційних ускладнень. Дослідження проводили одними і тими самими методами, в одній і тій самій лабораторії та, за можливості, за інших рівних умов, щоб інтерпретація результатів була коректною, забезпечувалася їх порівнюваність, особливо під час повторних досліджень, наприклад, при моніторингу або динамічній оцінці стану хворого [21, 119].

Арсенал сучасних методів діагностики є достатньо великим. Кожен із методів діагностичного дослідження має різну діагностичну інформативність, і жоден із них не

може розглядатися як ідеальний засіб дослідження. У більшості випадків правильна діагностика потребує використання комплексу методів дослідження.

Постпроцесінгова обробка МРТ-зображень пухлин дозволяє перетворити імпліцитну надмірність інформації діагностичних зображень в повноцінні клінічно орієнтовані дані.

Комплекс традиційних, широко використовуваних в онкології, та нових діагностичних методів [5,7,32,48,90,91,94,102,118,183,244] гарантовано забезпечив те, що інтерпретація результатів вимірювань буде краще відображати фундаментальні властивості самого досліджуваного об'єкта, а не особливості застосованих методів.

РОЗДІЛ 3

ІНФЕКЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ ОБШИРНИХ РЕЗЕКЦІЙ ПЕЧІНКИ

3.1. Інфекційні ускладнення у пацієнтів зі первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки

Мета цього фрагменту дослідження: вивчити частоту, види інфекційних ускладнень та спектр їх збудників у пацієнтів з первинними злоякісними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів з обструкцією жовчовивідних шляхів порівняно з пацієнтами без обструкції жовчовивідних шляхів після обширних резекцій печінки.

Дослідження виконані у 52 пацієнти 1 основної групи (7 – з ГЦК, 28 – з ХК, 17 – з метастазами колоректального раку) з біліарною обструкцією та 53 пацієнти 2 групи контрольної (25 – з ГЦК, 11 – з ХК, 17 – з метастазами колоректального раку) без біліарної обструкції.

У 52 пацієнтів 1 (основної) групи після обширних резекції печінки зустрічались наступні інфекційні ускладнення: холангіт, пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекція області хірургічного втручання, інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з холангітом, інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з інфекціями центрального кровообігу, інфекції сечовивідних шляхів.

У 18 пацієнтів 2 (контрольної) групи реєструвалися холангіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, пневмонія, інфекції області хірургічного втручання, інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з холангітом, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з інфекціями центрального кровообігу. Частота інфекційних захворювань, які виникали у пацієнтів досліджуваних груп, представлена у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Частота інфекційних ускладнень після обширних резекції печінки

Ускладнення	1 група		2 група		P _{1,2}
	абс	%	абс	%	
Інфекції верхніх дихальних	5	9,6	2	3,8	0,06
Пневмонія	9	17,3	2	3,8	0,03*
Холангіт	8	15,4	2	3,8	0,04*
ІОХВ	13	25,0	8	15,1	0,07
ІОХВ з холангітом	6	11,5	1	1,9	0,04*
ІОХВ з інфекціями центрального кровообігу	6	11,5	1	1,9	0,04*
Інфекції сечовивідних	5	9,6	2	3,8	0,06
Усього ускладнень	52	100,0	18	34,0	0,03*

Примітка. * – відмінність між групами достовірна.

У пацієнтів після обширних резекцій печінки в 1 (основній) групі інфекційні ускладнення виникали в 100% випадків, а у пацієнтів 2 (контрольної) групи у 34,0% випадків ($p_{1-2}=0,03$).

У пацієнтів після обширних резекцій печінки у 1 (основній) групі достовірно частіше ніж у 2 (контрольній) групі зустрічалися пневмонія (17,3%) ($p_{1-2}=0,03$), холангіт (15,4%) ($p_{1-2}=0,04$), інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з

9	Enterobacter aerogenes	3	5,7	1	1,9	0,05*
10	Klebsiella aerogenes	1	2,9	1	1,9	1,00
11	Escherichia coli	2	5,7	2	3,8	1,00
12	Escherichia coli гемолітична	2	5,7	1	1,9	0,95
13	Klebsiella oxytoca	2	5,7	1	1,9	0,95
14	Acinetobacter calcoaceticus	1	2,9	1	1,9	1,00
15	Citrobacter freundii	2	5,7	1	1,9	0,95
Гриби/ Дріжджі						
16	Гриби роду Candida	3	8,6	–	–	0,99
17	Дріжджі Nakaseomyces glabratus	1	2,9	–	–	0,99

Примітка. * – відмінність між групами достовірна.

У пацієнтів 1 (основної) групи після обширних резекцій печінки достовірно частіше порівняно з 2 (контрольною) групою виділялись грампозитивні мікроорганізми (38,5% проти 11,3%): **Enterococcus faecium**, **Staphylococcus aureus**, **Enterococcus faecalis**, **Streptococcus mitis**; грамнегативні мікроорганізми (53,8 % проти 22,6%): **Klebsiella pneumoniae**; **Acinetobacter baumannii**; **Pseudomonas aeruginosa**; **Enterobacter aerogenes**.

Профіль частоти мікроорганізмів групи **ESKAPE** (у порядку букв абрєвіатури, які відповідають 6 видам) хворих 1 групи – 9,6%, 7,7%, 8,6%, 2,9%, 5,7%, 5,7%, 2 групи – 1,9%, 1,9%, 3,8%, 1,9%, 1,9%, 1,9%.

З 312 ізолятів, взятих у хворих на 1 групу, дали зростання культур 83,01 % (259), з 318 ізолятів, взятих у хворих на 2 групи, – 88,90 % (283).

Взяття ізолятів для мікробіологічних досліджень виконувалося на тлі неминучої фармакодинамічної та фармакокінетичної дії лікарських засобів того чи іншого характеру у зв'язку з коморбідністю хворих.

Розподіл виявлених мікроорганізмів за ізолятами наведений у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

Розподіл мікроорганізмів за ізолятами у хворих досліджуваних груп

Бактерії	1 група		2 група		P _{1,2}
	абс	%	абс	%	
Область хірургічного втручання					
Klebsiella pneumoniae	4	10,0	1	1,8	0,05*
Acinetobacter baumannii	4	10,0	1	1,8	0,05*
Pseudomonas aeruginosa	4	10,0	1	1,8	0,05*
Enterobacter aerogenes	4	10,0	1	1,8	0,05*
Citrobacter freundii	3	7,5	1	1,8	0,06
Enterococcus faecalis	6	15,0	2	3,8	0,06
Klebsiella oxytoca	5	12,5	1	1,8	0,03*
Escherichia coli	4	10,0	2	3,8	0,07
Escherichia coli гемолітична	4	10,0	1	1,8	0,05*
Candida albicans	2	5,0	—	—	0,06
Всього	40	100,0	11/53	20,8	0,04*
Жовч					
Klebsiella pneumoniae	5	11,1	2	4,0	0,06
	Продовження таблиці 3.3				

Pseudomonas aeruginosa	8	17,8	1	2,0	0,02*
Escherichia coli	20	44,4	2	4,0	0,01*
Escherichia coli гемолітична	12	26,7	2	4,0	0,01*
Всього	45	100,0	7/50	14,0	0,01*
Кров					
Klebsiella pneumoniae	1	2,4	—	—	0,99
Pseudomonas aeruginosa	2	4,9	—	—	0,89
Enterococcus faecalis	13	31,7	1	2,6	0,01*
Escherichia coli	25	61,0	1	2,6	0,01*
Всього	41	100,0	2/39	5,2	
Сеча					
Enterococcus faecium	16	41,0	1	2,0	0,01*
Acinetobacter baumannii	5	12,8	1	2,0	0,03*
Escherichia coli	18	46,2	4	8,2	0,04*
Всього	39	100,0	6/49	12,2	0,01*
Мокротиня					
Staphylococcus aureus	22	47,8	4	8,9	0,01*
Escherichia coli	12	26,1	3	6,7	0,02*
Escherichia coli гемолітична	7	15,2	1	2,2	0,0*1
Achromobacter xylosoxidans	1	2,2	—	—	0,99
	Продовження таблиці 3.3				

<i>Candida albicans</i>	3		1	2,2	0,02*
<i>Nakaseomyces glabratus</i>	1	2,2	–	–	0,99
Всього	46	100,0	9/45	20,0	
Зів					
<i>Streptococcus mitis</i>	31	64,6	26	55,3	0,07
<i>Streptococcus oralis</i>	17	35,4	21	44,7	1,00
Всього	48	100,0	47	100,0	
	259		283		

Примітка. * – відмінність між групами достовірна.

У пацієнтів 1 (основної) групи після обширних резекцій печінки достовірно частіше виділялись *Enterococcus faecalis* з крові - у 5,7% випадків ($p_{12}=0,05$), *Enterococcus faecium* з сечі - у 8,6% випадків ($p_{12}=0,05$), *Candida albicans* з області хірургічного втручання - у 5,7% ($p_{12}=0,05$) та з мокротиння - у 8,6% ($p_{12}=0,02$) в порівнянні з пацієнтами 2 (контрольної) групи. У пацієнтів 2 контрольної групи *Enterococcus faecalis* з крові не виділявся, *Enterococcus faecium* з сечі виділявся у 2,9% випадків, *Candida albicans* в мокротинні не виділялась.

За частотою інших виділених ізолятів достовірної різниці між пацієнтами 1 (основної) та пацієнтів 2 (контрольної) групи не було.

Крім патогенів групи ESKAPE 10 видів бактерій та 2 види грибів, ідентифіковані у наших дослідженнях як збудники післяопераційних інфекцій після гепатектомій: *E. Faecalis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Candida albicans* *Nakaseomyces glabratus*

Коректне зіставлення результатів певною мірою обмежене специфікою біорізноманіття різних регіонів та медичних установ [40,45,46,72,108,126,185].

Матеріали цього розділу відображені в таких наукових публікаціях:

Романюк ВП, Котенко ОГ, Соловйова ГА. Інфекції та спектр збудників у пацієнтів зі злоякісними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки. Сімейна медицина. Європейські практики. 2024;(4):23–29. DOI: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2024.32080>

РОЗДІЛ 4

ЧИННИКИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РОЗВИТОК ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

4.1. Дифузія тканин інтактних первинних злоякісних та метастатичних пухлин печінки

Поява у ряді мультипараметричної МРТ методу дифузійно-зваженої візуалізації (дзМРТ) радикально покращили виявлення, характеристику солідних пухлин печінки та прогнозування відповіді пухлини на лікування та результатів лікування [37,173].

дзМРТ – це функціональний метод МРТ, який дозволяє без магнітоконтрастної речовини досліджувати гістологічну структуру тканин, органів та пухлин на основі вимірювання броунівського руху протонів води в інтерстиціальному просторі біологічних тканин [187,218].

Рутинно використовувані протоколи ДЗМРТ в організмі дозволяють визначити вимірюваний коефіцієнт дифузії (ВКД), який відображає рух води зазвичай на відстань 10-40 мкм протягом 10-100 мс; переважно це є дифузією у позасудинний позаклітинний простір або місцевий капілярний кровотік. Значення ВКД зменшуються в областях, де дифузія обмежена, наприклад, багатою стромою або тканинах з високою клітинністю. ВКД негативно корелює із щільністю клітин і, як такої, може бути сурогатним біомаркером клітинності та цілісності тканини [239,242].

Інформативність одноразового виміру показника ВКД (як і будь-якого іншого кількісного показника) на діагностичному етапі до операції традиційно вивчається в наступних аспектах [100,127,128,164,191,252]: діагностики доброякісних та злоякісних пухлин печінки, диференційної діагностики гістологічних типів пухлин, прогнозування ступеня регресу пухлини в процесі променевої терапії, хіміотерапії, хіміопроменевої терапії, безрецидивної та загальної виживаності хворих після цих технологій лікування, прогнозування безрецидивного та загального виживання хворих після резекції сегментів печінки.

Згідно з консенсусом з використання дзМРТ як технології візуалізації раку дзМРТ рекомендовано тестувати як інформативний біомаркер в аспекті зазначених класичних клінічних завдань [164,252].

У цілому нині, злоякісні пухлини мають нижчі значення ВКД, тоді як нормальні/доброякісні/реактивні тканини мають відповідно вищі значення. Класично низькі значення дифузії, виявлені у більшості злоякісних пухлин, пояснюються підвищеною щільністю клітин; однак це залишається предметом суперечки, оскільки на дифузійну здатність впливають позаклітинний фіброз, форма та розмір міжклітинних просторів, а також інші мікроскопічні характеристики організації тканини, мікрооточення пухлини, такі як залозисті утворення (як у добре диференційованих аденокарциномах) [164].

Ефективність будь-якого прогностичного чи відповідного біомаркера залежить від кількох факторів: необхідно встановити повторюваність біомаркера, щоб зрозуміти величину зміни, які необхідно спостерігати, щоб бути впевненим, що воно є справжнім біологічним ефектом; важливо розуміти та компенсувати аспекти оцінки біомаркерів, які можуть викликати зміни у вимірах біомаркерів та відтворюваності біомаркерів; важливо підтвердити, що передбачуваний біомаркер дійсно відбиває біологічний/фізіологічний процес, який він, як вважають, візуалізує [164,206].

Згідно з висновками систематичного огляду з мета-аналізом (об'єм: 14 статей 2009-2018 рр.) сукупна (95% ДІ) чутливість і специфічність середніх значень ВКД для диференціації солідних доброякісних уражень від злоякісних сум 78% (67–86%) і 74% (64–81%) відповідно. Мета-аналіз показав, що вимірювання ВКД мало помірну діагностичну точність для характеристик солідних уражень печінки [155].

Дослідження показали можливості використання дзМРТ для доопераційного прогнозування відповіді пухлини на лікування, рецидивування пухлини, виживання хворих [100,128,191,252]. Останні два інтегративні процеси імпліцитно залежать певною мірою від реалізації післяопераційних ускладнень (у тому числі від інфекційних).

дзМРТ дослідження (26 хворих до та після резекції внутрішньопечінкової ХГК) показали [238], що показник загальної трирічної виживання у хворих з ГЦК після

гепатектомії у групі доопераційного ВКД^{Low} був значно нижчим, ніж у групі доопераційного ВКД^{High} ($p < 0,01$): 81% і 98% відповідно. Частота множинних печінкових та позапечінкових рецидивів була значно вищою у групі доопераційного ВКД^{Low} у порівнянні з групою доопераційного ВКД^{High} (68,8% проти 35,0%, $p < 0,05$), частота ранніх рецидивів протягом 2 років після операції була значно вищою у групі доопераційного ВКД^{Low} у порівнянні з групою доопераційного ВКД^{High} (81,3% проти 27,5%, $p < 0,01$).

Результати та висновки дослідження [238] виявилися достовірними та при аналізі результатів дЗМРТ обстеженні 60 хворих з метастазами колоректального раку у печінку після резекції печінки [242]. Хворих розділили на групи з високим ($n=30$) та низьким ($n=30$) ВКД. Рівень безрецидивного виживання у групі ВКД^{low} був значно нижчим, ніж у групі ВКД^{high} ($P < .05$). Аналіз показав, що кількість пухлин (більше п'яти), синхронні метастази та низький ВКД були прогностичними факторами. Багатомірний аналіз визначив низький ВКД як незалежний прогностичний фактор.

Таким чином, зв'язок величини ВКД з безрецидивною та загальною виживаністю виявлено та описано японськими дослідниками [238,239,242,252]. Якщо це сильний кореляційний зв'язок (а іноді й функціональний), то логічно очікувати існування зв'язку між величиною ВКД та інфекційними ускладненнями після обширних резекцій печінки, яку і передбачається виявити у нашому проспективному дослідженні.

Альтернативна гіпотеза дослідження: між доопераційною величиною ВКД первинних злоякісних та метастатичних пухлин печінки та частотою інфекційних ускладнень після обширних резекцій печінки існує кореляційний зв'язок.

Мета цього фрагменту дослідження - визначення інформативності визначення величини ВКД у рамках рутинного мультипараметричного МРТ обстеження хворих із первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки до обширної резекції печінки, як фактору, що асоціюється з інфекційними і післяопераційними ускладненнями

Діагностичні мультипараметричні МРТ дослідження виконані у 78 хворих з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки (43 чоловіки, 35

жінок віком від 31 року до 79 років): ГЦК – 24, ХГК – 23, метастази колоректального раку – 31. Пацієнти обстежені на апараті Magnetom Vida (Siemens) з індукцією магнітного поля 3,0 Тл з використанням парамагнітного контрастного засобу Дотавіст («Фармак», 14 мл, внутрішньовенно, 3 мл/с).

Для отримання ДЗЗ традиційно застосовують спін-ехо ехо-планарну імпульсну послідовність (single-shot spin-echo echo planar imaging - SSSE EPI) з придушенням сигналу від жиру. Тому зображення одночасно є T_2^*Z та зваженими за швидкістю дифузії [89].

Ступінь дифузійної зваженості може регулюватися зміною параметрів імпульсної послідовності (амплітуди градієнта, тривалості доданого градієнта та часовим інтервалом між парними градієнтами) і вимірюється b -фактором "с/мм²" [218]. Саме величина b -фактора визначає чутливість дзМРТ до дифузії води. Середнє зміщення молекул води, що відбувається під час дзМРТ, оцінюється приблизно 8 мкм [113]. Для порівняння типовий гепатоцит має кубічну форму зі сторонами 20-30 мкм. Тобто інформація, що надається ДЗЗ, відображає зміни, що відбуваються в клітинному просторовому масштабі пухлини та її мікрооточення. Швидка дифузія води в пухлини призведе до вираженого зниження сигналу і ДЗЗ виглядає темнішим (гіпоінтенсивним), при повільній більш яскравим (гіперінтенсивним).

ДЗЗ, одержувані для кожного значення b -фактора різні і можна оцінити їх кількісно і візуально якісно, що й використовується для виявлення і характеристики вогнищевих уражень печінки [133,155,168].

При $b=0$ с/мм² відсутня сила дифузійної зваженості, отже ДЗЗ будуть аналогічні T_2^*Z [168,218]. При $b = 50-150$ с/мм² відбувається придушення сигналу від молекул води, що швидко рухаються, наприклад, розташованих у судинах печінки. Ці зображення дозволяють візуалізувати утворення, особливо малих розмірів (<1 см), що локалізуються біля дрібних судин. Підвищення b -фактору призводить до пригнічення перфузії. При b -факторі >500 с/мм² тканини з підвищеною клітинністю та обмеженням дифузії молекул води матимуть інтенсивний сигнал на ДЗЗ [127,128]. Інтенсивність зображення кіст і зон некрозу зі збільшенням b фактора значно

зменшуватиметься [113].

Мультипараметричне МРТ дослідження 78 хворих продемонструємо на наступному клінічному спостереженні.

Пацієнт Р., 38 років. Перихілярна холангіокарцинома тип III-B за Bismuth-Corlette з інвазією в біфуркацію і ліву гілку воротної вени і з розповсюдженням на паренхіму Seg.IV печінки, pT4pN1(3/12)cM0L1V1pN1G2R0, стадія III-C, клінічна група 2. Обструктивна внутрішньо-печінкова біліарна гіпертензія.

МРТ. Печінка — звичайної форми та розмірів. Структура паренхіми лівої частки помірно змінена у вигляді географічних ділянок підвищенням контрастування в портально венозну фази та утриманням у віддалені фази (транзиторна різниця інтенсивності печінки). На всьому протязі без видимих «сумнівних» вторинних вогнищ чи утворень. Відмічаються множинні прості кісти в обох частках (рис. 4.1.).

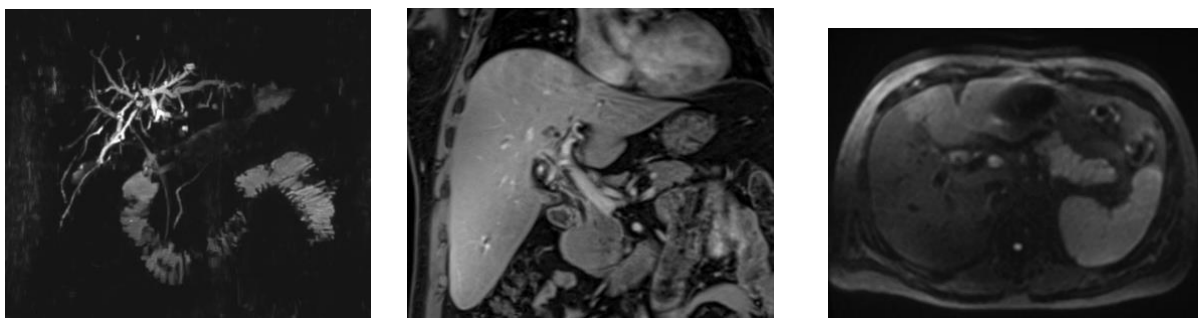


Рис. 4.1. Мультипараметрическое МРТ.

МР-холангіографія. Помірне розширення просвіту сегментарних внутрішньо- печінкових жовчних протоків лівої частки (d — до 5...6 мм), протоки правої частки не розширені. Стан після ендоскопічного стентування жовчних протоків. На фоні стенту та запальних змін після стентування візуалізація утруднена. На рівні воріт печінки відмічається потовщення стінок просвіту проксимальної частини загальної жовчної протоки, впадіння в головну печінкову протоку справа/зліва, впадіння в головну печінкову протоку справа/зліва (на протязі ~ 25 мм; звуження просвіту ~ 80%) за рахунок м'якотканинної перидуктальної формації; з вираженим розповсюдженням процесу на сегментарні

протоки лівої частки, з переходом на паренхіму центральних відділів медіальної секції лівої частки печінки у вигляді м'якотканинної пухлинної маси (розміром - 20×25 мм²). Ця неопластична маса інтенсивно підсилюється при болісному контрастуванні в портально-венозну та віддалену фази.

ДЗМРТ. Високий сигнал на $b=800$ -v ДЗЗ з обмеженням дифузії, що свідчить про малігнізацію процесу. Жовчний міхур — частково спазмований, вздовж його стінок визначається множинна кількість поліповидних утворень ($d - 3...5$ мм), які інтенсивно підсилюються при в/в контрастуванні.

Судинні структури печінки: основна та права гілки воротньої вени, власна печінкова артерія, права та ліва печінкові артерії, - без даних за інвазію, однак відмічається щільне прилежання просвіту сегментарної гілки (середньої печінкової артерії) до пухлинного вузла в Sg IV, без даних за інвазію. Перидуктальне/інтрапаренхіматозне новоутворення в воротах печінки щільно прилежить до стінок лівої гілки воротньої вени протязі 25 мм, з ймовірною інвазією стінки, без звуження просвіту судини.

В ділянці воріт печінки, перипортальної групи та гепатодуоденальної зв'язки відмічаються збільшені регіонарні лімфатичні вузли ($d - 8...12$ мм), - без достовірних даних за малігнізацію. В інших паренхіматозних органах черевної порожнини та заочеревинного простору (селезінки, підшлункової залози, нирок та наднирників) видимих вторинних вогнищевих уражень - не відмічається.

За результатами аналізу діагностичних зображень ідентифіковані (шляхи порівняння інтенсивності сигналу набряклого очага та навколишньої паренхіми печені з методикою [133]) та виділені наступні патерни магнітоконтрастування злоякісних і метастатичних пухлин печені в динамічній фазі сканування (табл. 4.1):

1 — гіперваскулярний персистуючий тип, що характеризується вираженим накопиченням Дотавісту в артеріальну фазу без визнання його вимивання в наступні фази;

2 – гіперваскулярний тип з вимиванням Дотавісту в портальній/транзиторній фазі;

3 – слабе поступове накопичення Дотавісту з гіперваскулярним ободком в артеріальній/портальній фазі

4 – слабе поступове накопичення Дотавісту без гіперваскулярного ободка;

5 – накопичення Дотавісту практично відсутнє.

Таблиця 4.1

Частота шаблонів магнітоконтрастування злоякісних та метастатичних пухлин печінки

Пухлини	Типи шаблонів				
	1	2	3	4	5
ХГК (23/100,0)	2(8,7)	2(8,7)	15(65,2)	4(17,4)	–
ГЦК (24/100,0)	1(4,2)	22(91,6)	–	–	1(4,2)
Метастатичні пухлини (31/100,0)	3(9,7)	5(16,1)	19(61,3)	4(12,9)	–
Всього (78/100,0)	6	29	34	8	1

Дані ДВМРТ слід завжди інтерпретувати разом з анатомічними зображеннями та аналізом клінічної картини.

При пороговому значенні ВКД пухлини $1,28 \times 10^{-3}$ мм²/с чутливість, специфічність, точність, позитивна та негативна прогностична значущість кількісного аналізу ДЗЗ при диференціації солідних пухлин печінки з

гіперваскулярним персистуючим типом 79,0%, 66,6%, 73,6%, 69,8%, 80,3% відповідно.

Порядок отриманих нами значень ВКД злоякісних та метастатичних пухлин печінки (табл. 4.2) практично відповідав таким, що описані у повідомленнях інших дослідників [74,94,206].

Таблиця 4.2

ВКД злоякісних та метастатичних пухлин печінки

Нозологія	Кількість Хворих	ВКД, 10^{-3} мм ² /с		
		мін	$M \pm m$	макс
Вода [Mills +]	—	—	2,43 – 2,92	—
Інтактна тканина печінки	28	0,89	$1,44 \pm 0,21$	2,54
Радіологічний розмір пухлини				
< 1,5 см				
ХГК	11	0,39	$1,01 \pm 0,14$	1,62
ГЦК	14	0,59	$0,81 \pm 0,12$	1,35
Метастази КРР	16	0,24	$0,78 \pm 0,13$	1,54
Радіологічний розмір пухлини				
> 1,5 см				
ХГК	12	0,54	$1,21 \pm 0,13$	1,99
ГЦК	10	0,83	$1,09 \pm 0,14$	1,89
Метастази КРР	15	0,31	$1,19 \pm 0,12$	1,85

Для подальшого проспективного спостереження всі пацієнти за методикою [94,238,239] (у рамках нашого дослідження: використання медіанного значення ВКД ($1,38 \times 10^{-3}$ мм²/с) як порогове значення для поділу хворих на групи з високим ВКД та з низьким ВКД) були розподілені за величиною ВКД на 2 групи: із середнім низьким

ВКД = $0,96 \times 10^{-3}$ мм²/с (n = 38) та середнім високим ВКД = $1,73 \times 10^{-3}$ мм²/с (n = 38). Розподіл хворих у групах по післяопераційним інфекційним ускладненням представлено у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

**Розподіл хворих у групах по післяопераційним
інфекційним ускладненням**

Інфекції	Групи				P ₁₂
	1 (n=52)		2 (n=53)		
	абс	%	абс	%	
Без інфекційних ускладнень	9	17,0	34	65,4	0,03
ІОХВ	5	9,4	7	13,5	0,83
+інфекції верхніх дихальних шляхів	1	1,9	—	—	0,91
+пневмонія	2	3,8	1	1,9	0,99
+холангіт	5	9,4	3	5,8	0,81
+ інфекції центрального кровообігу	1	1,9	—	—	0,91
	Продовження таблиці 4.3				

+інфекції сечовивідних шляхів	1	1,9	—	—	0,91
Інфекції верхніх дихальних шляхів	5	9,4	2	3,8	0,06
Пневмонія	7	13,2	1	1,9	0,04
Холангіт	4	7,5	1	1,9	0,05
Інфекції центрального кровообігу	6	11,3	1	1,9	0,04
Інфекції сечовивідних шляхів	7	13,2	2	3,8	0,05

Матриця діагностичних висновків ретроспективно верифікована для 52 хворих групи 1 та 53 хворих групи 2 (таблиця 4.4), Показники діагностичної ефективності розраховані та зведені у таблиці 4.5.

Таблиця 4.4

Матриця діагностичних висновків

ПОІУ	Групи				P ₁₂
	1 (n=52)		2 (n=53)		
	N	%	n	%	
є	34	64,2	13	25,0	0,04
ні	9	18,9	30	55,8	0,03
	Продовження таблиці 4.4				

є, але не визначається					
ні, але визначається (імітація)	5	9,4	4	7,7	0,68

Таблиця 4.5

Показники діагностичної ефективності

Показники	Групи			
	1 (n=52)		2 (n=53)	
	абс	%	абс	%
ІП	34	64,1	13	25,0
ІН	9	18,9	30	55,8
ХП	4	7,5	6	11,5
ХН	5	9,4	4	7,7
Ч	–	87,1	–	76,5
С	–	69,2	–	83,3
Т	–	82,7	–	81,1
Е	–	83,0	–	80,8
ПП	–	89,5	–	68,4

Примітка. ІП – істиннопозитивний висновок; ІН – істиннонегативний висновок; ХП – хибнопозитивний висновок; ХН – хибнонегативний висновок; Ч – чутливість; С – специфічність; Е – ефективність; Т – точність; ПП – прогностичність позитивного результату.

У нашому дослідженні показано інформативність доопераційного вимірювання ВКД у межах мультипараметричного МРТ та використання значення ВКД, як фактору, що асоціюється з розвитком післяопераційних інфекційних ускладнень у хворих з ГЦК, ХГК, метастазами колоректального раку після обширних резекцій

печінки: при значенні показника менше $1,38 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ прогнозується розвиток післяопераційного інфекційного ускладнення, при значенні показника понад $1,38 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ - сприятливий перебіг післяопераційного періоду.

Визначено показники діагностичної ефективності дзМРТ обстежень у хворих з біліарною обструкцією: чутливість – 87,1%, специфічність – 69,2%, точність – 82,7%, ефективність – 83,0 %, прогностичність позитивного результату – 89,5 %; у хворих без біліарної обструкції: 76,5 %, 83,3 %, 81,1%, 80,8 % та 68,4 % відповідно.

Відомі дослідження показали можливість прогнозування за величиною ВКД раннє рецидивування або метастазування після радикальної резекції ГЦК [100, 155], безрецидивного та загального виживання при ранній ГЦК, BCLC стадії 0 та A [238,239,242,252].

В рамках багатоцентрового дослідження (Бельгія, Німеччина, Іспанія, Італія, Великобританія, Франція) [94] проведено верифікацію гіпотези: зміни ВКД під час ранньої хіміотерапії метастазів КРР у печінку можуть відображати основні гістологічні маркери відповіді пухлини, що вимірюються за ступенем регресії пухлини (обсяг дослідження – 23 хворих, 39 зразків віддаленої тканини). дзМРТ проводили вихідно до та через 14 днів після початку хіміотерапії протягом одного тижня перед резекцією печінки. Не було виявлено значної кореляції між показниками ВКД та відсотком життєздатної пухлини, відсотком некрозу, відсотком фіброзу або індексом Ki67 (маркером проліферативної активності пухлинної клітини).

4.2. Асоціації хвороб, які є факторами розвитку інфекційних ускладнень у хпацієнтів з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів

Для аналізу асоціативних коморбідностей використано методологію дослідження [172], згідно з якою для розуміння загальних закономірностей коморбідності, повторюваностей асоціативної коморбідності (невипадковий зв'язок

між захворюваннями) виділяли хронічні захворювання, які найчастіше групуються разом: діади (по 2) і тріади (по 3). Результати аналізу наведено в таблицях 4.6 та 4.7.

Таблиця 4.6

Асоціації хвороб пацієнтів групи 1 з біліарною обструкцією

№	Асоціації хвороб	абс	%
1	АГ+СН	29	55,8
2	АГ+СН+ЦД	10	19,2
3	АГ+ВХНК+тромбофлебіт	7	13,5
4	АГ+ГЕРХ+ХГ	3	5,8
5	АГ+Гіпотиреоз+ МАСХП	3	5,8
Всього		52	100,0

Примітка. АГ – артеріальна гіпертензія; ВХНК – венозна хвороба нижніх кінцівок; ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; МАСХП – метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки; СН – серцева недостатність; ХГ – хронічний гепатит; ЦД – цукровий діабет.

Таблиця 4.7

Асоціації хвороб пацієнтів групи 2 без біліарної обструкції

№	Асоціації хвороб	абс	%
1	АГ+СН	24	45,3
2	АГ+СН+ЦД	17	32,1
3	АГ+ЖКХ	5	9,4
4	АГ+ВХНК+тромбофлебіт	3	5,7
5	АГ+бронхіальна астма/ХОЗЛ	3	5,7
6	АГ+ГЕРХ+ХГ	1	1,9
Всього		53	100,0

Примітка. ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба; ХОЗЛ – хронічна обструктивна хвороба легень.

Найпоширеніші діади та тріади асоціативних хвороби (згідно із граничним значенням поширеності 1,5 %), які впливали на частоту післяопераційних інфекційних ускладнень, наведено в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Вплив асоціацій коморбідних хвороб на частоту післяопераційних інфекційних ускладнень

Семантика асоціацій	Групи				P ₁₂
	1		2		
	абс	IУ, абс/%	абс	IУ, абс/%	
АГ+СН	29	25/48,1	24	14/26,4	<0,048
АГ+СН+ЦД	10	9/17,3	17	8/15,1	>0,063
АГ+ВХНК+тромбофлебіт	7	7/13,5	3	1/1,9	<0,047
АГ+ГЕРХ+ХГ	3	3/5,8	1	1/1,9	>0,054
АГ+Гіпотиреоз+ МАСХП	3	3/5,8	—	—	>0,052
АГ+ЖКХ	—	—	5	4/7,5	<0,048
АГ+бронхіальна астма/ХОЗЛ	—	—	3	1/1,9	>0,056

Примітка: IУ – інфекційні ускладнення.

У хворих із коморбідністю на тлі біліарної обструкції зареєстрували більшу частоту інфекційних ускладнень, ніж за відсутності біліарної обструкції (див. табл. 4.6 та 4.7). Ця відмінність була статистично значущою для діад «АГ + СН» ($p < 0,048$), АГ + ЖКХ» ($p < 0,048$) і тріади «АГ + ВХНК + тромбофлебіт» ($p < 0,047$). Порівняння хворих груп 1 та 2 без стратифікації на асоціації коморбідних захворювань також демонструє цю закономірність ($p < 0,045$).

Таким чином, обширні резекції печінки у хворих із первинними злоякісними та метастатичними пухлинами з асоціаціями коморбідних захворювань «АГ + СН» ($p < 0,048$) та «АГ + ВХНК + тромбофлебіт» ($p < 0,047$) на тлі біліарної обструкції частіше супроводжуються післяопераційними інфекційними ускладненнями.

4.3. Фактори, що сприяють розвитку післяопераційних інфекційних ускладнень у пацієнтів з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів

Проведено ретроспективний аналіз клінічних і патологічних даних 105 пацієнтів 1 групи (n=52) з біліарною обструкцією і 2 груп (n=53) без біліарної обструкції. Для дослідження було обрано 9 параметрів. Параметри було поділено на загальні показники, основні захворювання, лабораторні показники та показники, пов'язані з хірургічним втручанням, а саме: вік, ІМТ (нормальна, надлишкова маса, ожиріння), альфа-фетопротейн, біліарна обструкція, інтраопераційна крововтрата, періопераційне переливання крові, тривалість операції, індекс коморбідності Charlson.

Для проведення однофакторного аналізу використовувалися тест Крассела-Уолліса та логістична регресія. Для багатфакторного аналізу використовувалася покрокова логістична регресія.

Вибрані нами показники охоплювали щодо 2 маловивчених (біліарна обструкція, індекс коморбідності Charlson (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Фактори, що сприяють розвитку післяопераційних інфекційних ускладнень у пацієнтів з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів

№	Змінна	β	ВШ (95% ДІ)	P
1	Вік (≤ 60 проти >60)	-0,548	0,578(0,217–1,223)	0,351
2	ІМТ нормальний ($18,5 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ІМТ} < 24,9$)	0,956	0,784(1,128–7,487)	0,8566
Продовження таблиці 4.9				

3	ІМТ надлишкова маса ($25 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ІМТ} < 29,9 \text{ кг/м}^2$)	1,083	1,874(1,109–6,455)	0,0312
4	ІМТ ожиріння (стадія 1) ($30 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ІМТ} < 34,99 \text{ кг/м}^2$)	1,469	2,447(1,241–6,321)	0,0383
5	Альфа-фетопротейн ($\leq 100 \text{ мкг/л}$ проти $>100 \text{ мкг/л}$)	1,032	1,903(1,154–7,543)	0,0334
6	Біліарна обструкція (ТАк або Ні)	1,121	2,349(1,357–8,782)	0,0445
7	Інтраопераційна крововтрата ($\leq 400 \text{ мл}$ проти	1,363	4.897(2.116–11.998)	0,001
8	Периопераційне переливання крові (Так або	0,776	0,389(0,132–1,093)	0,075
9	Індекс коморбідності Charlson	1,165	2,235(1,537–7,723)	0,0415

Примітка. В – коефіцієнт регресії; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал. Жирний шрифт – статистично значимі значення ($P < 0,05$).

Як очевидно з таблиці 3.9 такі чинники, як ІМТ (надмірна маса, ожиріння), альфа-фетопротейн, біліарна обструкція, інтраопераційна крововтрата, тривалість операції, індекс коморбідності мрозрізнялися між групами з ускладненнями і без ускладнень, з р-значеннями $< 0,05$ відповідно. Інші чинники були статистично не значущими.

Зазначимо що, вивчення факторів ризику післяопераційної інфекції у хворих з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки, для профілактики, діагностики та лікування захворювання проводилося неодноразово [92], охоплюючи в багато показників у різних варіантах вибору (вік, ІМТ, історію гепатиту В, гепатиту С, куріння, вживання алкоголю, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, цироз, функцію печінки, відсоток нейтрофілів, альбумін, альфа-фетопротейн, карциноембріональний антиген, загальний білірубін, аланінамінотрансферазу,

креатинін, кількість тромбоцитів, протромбіновий час і дезоксирибонуклеїнову кислоту вірусу гепатиту В (HBV DNA), метастази в лімфатичні вузли, розмір пухлини, хірургічний режим, асцит тощо. п.

Матеріали цього розділу відображені в таких наукових публікаціях:

1. Романюк ВП, Мацієвський ТЄ. Інформативність дифузійно-зваженої МРТ при обстеженні хворих з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки. Radiation diagnostics, radiation therapy. 2024; 15(1): 43-51. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2024-1-5>.
2. Романюк ВП, Соловйова ГА. Вплив коморбідності на інфекційні ускладнення та антибіотикорезистентність збудників після великих резекцій печінки на тлі біліарної обструкції. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2024; 4 (88): 57–62. doi <http://doi.org/10.30978/CEES-2024-4-57>.

РОЗДІЛ 5

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ЗІ ПЕРВИННИМИ ЗЛОЯКІСНИМИ ТА МЕТАСТАТИЧНИМИ ПУХЛИНАМИ ПЕЧІНКИ ТА ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ ІЗ БІЛІАРНОЮ ОБСТРУКЦІЄЮ ПІСЛЯ ОБШИРНИХ РЕЗЕКЦІЙ

Досвід проведення антибіотикотерапії після обширних резекцій печінки в МЦ «Універсальній клініці «Оберіг» базується на основі застосування 15 антибактеріальних та 2 протигрибкових лікарських засобів.

5.1. Спектр збудників інфекційних ускладнень та їхня резистентність у пацієнтів зі первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів із біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки

Мета цього фрагменту роботи: оцінити резистентність збудників інфекційних ускладнень до антибактеріальних препаратів у хворих після обширних резекцій печінки з біліарною обструкцією та без неї.

У медичній лабораторії IMD здійснили мікробіологічне дослідження з посівами на відповідні середовища зразків жовчі (до та після резекції), сечі, крові, мокротиння, зразків з зіва, рани (одноразово) – загалом 632 ізоляти.

Згідно з результатами вивчення 632 ізолятів, у 105 хворих виділено та ідентифіковано 254 штами мікроорганізмів, зокрема 123 (48,4 %) грампозитивні (33 штами *Staphylococcus aureus* (тут і далі – 22 у групі 1, 11 у групі 2 відповідно, $p_{1,2} = 0,05$), 25 штамів *Enterococcus faecalis* (17 і 8, $p_{1,2} = 0,05$), 23 штами *Enterococcus faecium* (16 і 7, $p_{1,2} = 0,04$), 22 штами *Streptococcus mitis* (15 і 7, $p_{1,2} = 0,05$), 20 штамів *Streptococcus oralis* (14 і 6, $p_{1,2} = 0,04$)) та 131 (51,6 %) грамнегативний штам (21 штам *Escherichia coli* (14 і 7, $p_{1,2} = 0,05$), 7 штамів *Escherichia coli* гемолітичної (4 і 3, $p_{1,2} = 0,09$), 19 штамів *Acinetobacter baumannii* (13 і 6, $p_{1,2} = 0,05$), 17 штамів *Pseudomonas aeruginosa* (14 і 3, $p_{1,2} = 0,02$), 13 штамів *Klebsiella aerogenes* (9 і 4, $p_{1,2} = 0,04$), 12 штамів *Klebsiella oxytoca* (7 і 5, $p_{1,2} = 0,08$), 11 штамів *Klebsiella pneumoniae* (8 і 3, $p_{1,2}$

= 0,05), 10 штамів *Citrobacter freundii* (6 і 4, $p_{1,2} = 0,07$), 11 штамів *Enterobacter aerogenes* (8 і 3, $p_{1,2} = 0,05$), 10 штамів *Acinetobacter calcoaceticus* (7 і 3, $p_{1,2} = 0,06$), а також гриби роду *Candida* (7 і 1, $p_{1,2} = 0,05$) та дріжджі *Nakaseomyces glabratus* (6 і 1, $p_{1,2} = 0,05$).

Чутливість мікроорганізмів ізолятів із жовчі (рис.5.1), крові (рис.5.2), рани (рис.5.3), сечі (рис.5.4), мокротиння, глотки визначали диско-дифузійним методом за допомогою дисків з АБП (Liofilchem, Італія) відповідно до інструкцій виробника.



Рис. 5.1. Синергідний тест. Жовч - *K. pneumoniae*



Рис. 5.2. Синергідний тест. Кров - *P. aeruginosa*



Рис. 5.3. Синергидний тест. Рана - *E. faecalis*



Рис. 5.4. Синергидний тест. Сеча - *E. faecium*

Характер стійкості до 17 АБП грампозитивних і грамнегативних ізолятів наведено у таблицях 5.1 і 5.2 відповідно на прикладі найпоширеніших – *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*.

Таблиця 5.1

**Характер чутливості виділених штамів *S. Aureus* до
антибіотиків, що вивчали, n/%**

АБП	Групи					
	1 (n=22)			2 (n=11)		
	Ступені чутливості					
	S	I	R	S	I	R
Меропенем	16/72,7	1/4,5	5/22,7	10/90,9	—	1/9,1*
Циластатин/ іміпінем	16/72,7	—	6/27,3	9/81,8	1/9,1	1/9,1*
Цефуроксим	13/59,1	2/9,1	7/31,8	8/72,7	3/27,3	—
Цефоперазон	15/68,2	3/13,6	4/18,2	11/100,0	—	—
Джозамицин	17/77,3	—	5/22,7	10/90,9	1/9,1	—
Лінезолід	20/90,1	1/4,5	1/4,5	11/100,0	—	—
Левовфлоксацин	12/54,5	—	10/45,5	8/72,7	—	3/27,3*
Ципрофлоксацин	11/50,0	1/4,5	10/45,5	9/81,8	—	2/18,2*
Колістин	—	—	—	—	—	—
Гентаміцин	10/45,5	1/4,5	11/50,0	8/72,7	—	3/27,3*
Азтреонам	—	—	—	—	—	—
Рифаксимін	14/63,6	2/9,1	6/27,3	9/85,7	1/9,1	1/9,1*
Сульбактам	18/81,8	—	4/18,2	7/63,4	3/27,3	1/9,1*
Сульбактам/цефоперазон	19/86,4	—	3/13,6	8/72,7	2/18,2	1/9,1
Піперацилін-тазобактам	17/77,3	1/4,5	4/18,2	10/90,9	—	1/9,1*

Примітка. *: різниця вірогідна, $p < 0,05$.

Таблиця 5.2

**Характер чутливості виділених штамів
Escherichia coli до антибіотиків, що вивчали, n/%**

АБП	Групи					
	1 (n=14)			2 (n=7)		
	Ступені чутливості					
	S	I	R	S	I	R
Меропенем	9/64,3	2/14,3	3/21,4	6/85,7	1/14,3	—
Циластатин/іміпінем	12/85,7	2/14,3	—	6/85,7	1/14,3	—
Цефуроксим	6/42,9	2/14,2	6/42,9	6/85,7	1/14,3	—
Цефоперазон	10/71,4	3/21,4	1/7,1	7/100,0	—	—
Джозамицин	—	—	—	—	—	—
Лінезолід	—	—	—	—	—	—
Левофлоксацин	4/28,6	3/21,4	7/50,0	5/71,4	1/14,3	1/14,3*
Ципрофлоксацин	7/50,0	4/28,6	3/21,4	7/100,0	—	—
Колістин	6/42,9	—	8/57,1	5/71,4	—	2/28,6*
Гентаміцин	3/21,4	4/28,6	7/50,0	6/85,7	—	1/14,3*
Азтреонам	11/78,6	—	3/21,4	7/100,0	—	—
Рифаксимін	6/42,9	1/7,1	7/50,0	6/85,7	—	1/14,3*
Сульбактам	4/28,6	—	10/71,4	5/71,4	—	2/28,6*
Сульбактам/цефоперазон	12/85,7	—	2/14,3	6/85,7	—	1/14,3*
Піперацилін-тазобактам	12/85,7	—	2/14,3	7/100,0	—	—

*: різниця вірогідна, $p < 0,05$.

У групі 1 резистентність штамів *Staphylococcus aureus* становила (інтервал максимум – мінімум) від 50,0 % для гентаміцину до 4,5 % для лінезоліду; у групі 2 – від 27,3 % для гентаміцину та левофлоксацину до 9,1 % для меропенему, циластатин/іміпінем, рифаксими́ну, сульбактаму, сульбактам/цефоперазон, піперацилін-тазобактам відповідно.

Резистентність штамів *Escherichia coli* у групі 1 становила від 71,4 % для сульбактаму до 7,1 % для цефоперазону; у групі 2 – від 28,6 % для колістину та сульбактаму до 14,3 % для левофлоксацину, гентаміцину, рифаксиміну, сульбактам/цефоперазон відповідно (рис. 5.5).

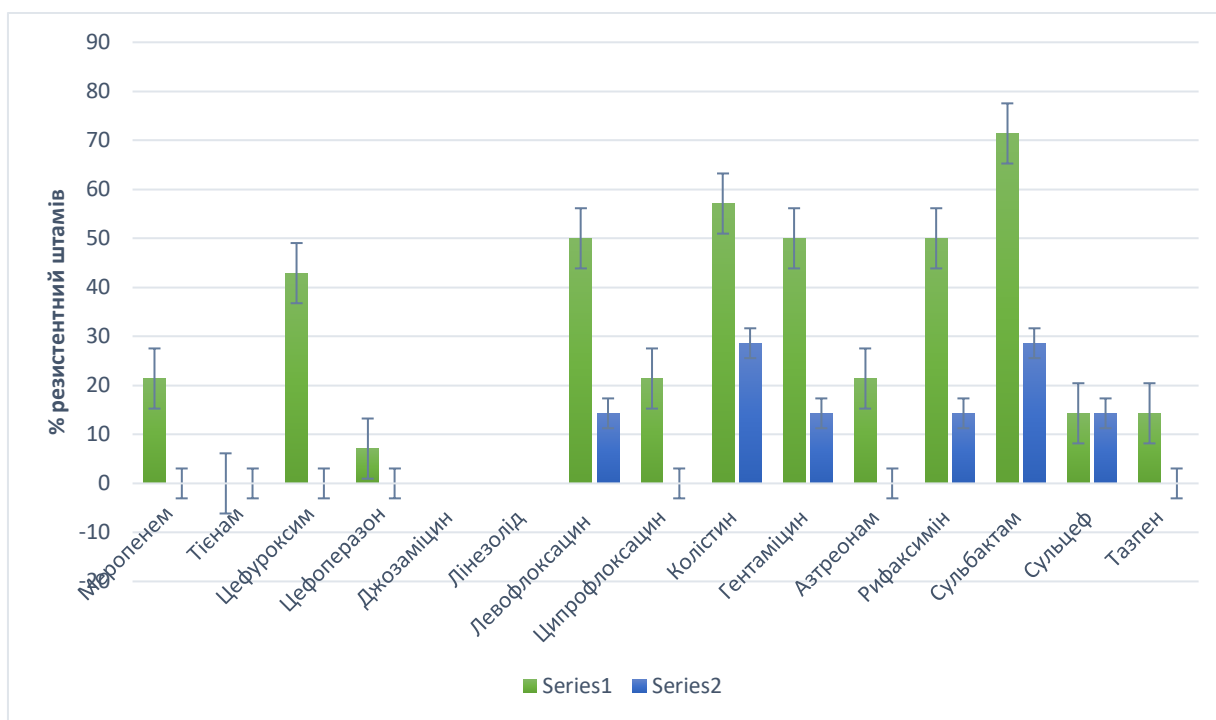


Рис. 5.5. Профіль резистентності до антибіотиків штамів *Escherichia coli*; ряд 1- група 1; ряд 2 – група 2.

За підведенню підсумків даного фрагменту дослідження визначено, що у пацієнтів з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки спостерігалась статистично значущо частіше ($p < 0,05$) резистентність *Staphylococcus aureus* до меронему, циластатину/іміпінему, левофлоксацину, ципрофлоксацину, гентаміцину, рифаксиміну, сульбактаму, сульбактаму/цефоперазону, піперациліну-тазобактаму; *Escherichia coli* до левофлоксацину, колістину, гентаміцину, рифаксиміну, сульбактам, сульбактаму/цефоперазону, навідміну від пацієнтів без біларної обструкції.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наявність злоякісної пухлини є незалежним фактором ризику розвитку інфекційних ускладнень після оперативних втручань, ризик післяопераційних ускладнень у таких хворих вище в 3 рази, ніж у пацієнтів без злоякісного процесу (74,1% проти 25,9%) [84,180]. Навіть при ідеальному дотриманні вимог асептики та антисептики бактеріальна контамінація операційної рани є невід'ємною під час оперативного втручання.

У 80-90% випадків спостерігається обсіменіння рани різноманітною мікрофлорою, найчастіше *Staphylococcus aureus*, коагулазо-негативними стафілококами, *Enterococcus spp.* та *Escherichia coli*. При контамінації $> 10^5$ мікроорганізмів на 1 г тканини в зоні операції ризик хірургічної раньової інфекції значно зростає. Особливе значення мають властивості мікроорганізмів: їх здатність викликати інвазію, продукувати токсини (характерно для грамнегативних мікроорганізмів), прикріплюватися та виживати у тканинах господаря (характерно для грампозитивних мікроорганізмів) [70,170,208].

Основними осередками інфекції у хворих з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки є інфекція області хірургічного втручання, перитоніт, висхідний холангіт з або без бактеріємії, панкреатит, піддіафрагмальний абсцес, абсцес печінки [106,218,251].

Відомі дослідження частоти інфекційних процесів та їх збудників у хворих з обструкцією жовчовивідних шляхів і без неї, але істотним недоліком цих робіт є недостатня кількість пацієнтів та неоднорідність груп за нозологічною формою [112,137,182,213]. Так, наприклад, у роботі [182] досліджено частоту інфекційних ускладнень після оперативних втручань на жовчовивідних шляхах у 24 хворих з жовчнокам'яною хворобою, 5 – з холангіокарциномою, 13 – з раком головки підшлункової залози, 5 – з раком великого сосочка дванадцятипалої кишки, 3 – з стриктурою кишечника.

За даними ВООЗ в 2000 р. Призначення антибактеріальних препаратів в рамках хірургічної антибіотикопрофілактики в 75% виявились неефективними. До 2021 р. цей показник суттєво змінився та становив 69% [169].

Відомо про міжнародне дослідження з нагляду за стійкістю до антибактеріальних препаратів (SOAR) основних респіраторних патогенів, яке проводиться з 2002 року у країнах Східної Європи, Близького Сходу, Африки, Латинської Америки, Азії, Азіатсько-Тихоокеанського регіону. Опубліковано дані SOAR за 2018 р. та 2020 р. із лікарень у Словацькій Республіці та Україні, які надали картину поточного стану сприйнятливості до антибактеріальних препаратів 2 клінічно важливих бактеріальних патогенів *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* [222,223].

Актуальність досліджуваної теми відображають результати дослідження АУРА, яке тривало грудня 2018 р. по травень 2019 р. на базі медичної лабораторії Інституту мікробіологічних досліджень (м. Київ) за підтримки корпорації «Артеріум» проводився моніторинг антибіотикорезистентності в 8 містах України [3]. Дослідження показали [3,223], що рівні стійкості до антибактеріальних препаратів можуть суттєво різнитися у різних країнах і навіть між клінічними лікарнями в одній країні та в одному місті. Однозначно необхідно, щоб рішення щодо вибору лікарських засобів антимікробної терапії, яка зазвичай є емпіричною для післяопераційних інфекційних ускладнень, були засновані на даних місцевого моніторингу за антибіотикорезистентністю. На жаль, національної програми з нагляду та боротьби з антибіотикорезистентністю в Україні немає.

Отже, метою нашого дослідження було удосконалення менеджменту інфекційних ускладнень після обширних резекцій печінки у пацієнтів з біліарною обструкцією шляхом вивченн їх спектру, збудників, антибіотико резистентності та вивчення факторів, що асоціюються з інфекційними ускладненнями.

Результати нашої роботи засновані на обстеженні 105 пацієнтів, які лікувалися в Медичному центрі «Універсальна клініка «Оберіг» та були розподілені на дві групи: 1 групу склали 52 хворих (7 – з ГЦК, 28 – з ХК, 17 – з метастазами колоректального раку) з біліарною обструкцією; 2 групу – 53 хворих (25, 11 та 17 відповідно) без біліарної обструкції.

Відповідно до діагнозу пацієнтам виконані різні варіанти обширних резекцій печінки: ПГЕ/ЛГЕ; розширена ПГЕ/ЛГЕ; тотальна каудальна лобектомія; ЛЕ; розширена ЛЕ; холецистектомія; резекція гепатікохоledoха; РПЖП; РПЖП та конфлюенса; резекція гепатікоєюноанастомоза. Хворі груп були статистично однорідні за варіантами виконаних оперативних втручань. Визначено чинники, які асоційовані з розвитком післяопераційних інфекційних ускладнень після обширних резекцій печінки.

На підставі аналізу літературних даних щодо можливості на основі вимірювання ВКД прогнозування регресу пухлин печінки в процесі променевої терапії, хіміотерапії, хіміопроменевої терапії, безрецидивної та загальної виживаності хворих після цих технологій лікування, прогнозування безрецидивного та загального виживання хворих після резекції сегментів печінки зроблено припущення, що на доопераційному етапі в рамках мультипараметричної МРТ (МР-холангіографія+МРХПГ+дзМРТ) можливе визначення ВКД та асоціація значення зі схильністю до післяопераційних інфекційних ускладнень після обширних резекцій печінки.

У рамках проспективного спостереження всі значення ВКД хворих були впорядковані за їх зростанням та визначено медіанне значення ВКД ($1,38 \times 10^{-3}$ мм²/с). Це значення використовували для поділу хворих на групи із середнім високим ВКД ($1,73 \times 10^{-3}$ мм²/с) та із середнім низьким ВКД ($0,96 \times 10^{-3}$ мм²/с). Саме при значенні ВКД у хворих менше $1,38 \times 10^{-3}$ мм²/с спостерігався розвиток післяопераційних інфекційних ускладнень, при значенні ВКД понад $1,38 \times 10^{-3}$ мм²/с - сприятливий перебіг післяопераційного періоду.

Обробка та верифікація показника ВКД в аспекті розрахунку показників діагностичної ефективності визначила такі значення чутливості, специфічності, ефективності, точності, прогностичності позитивного результату: у хворих з біліарною обструкцією - 87,1%, 69,2%, 82,7%, 83,83; у хворих без біліарної обструкції - 76,5 %, 83,3 %, 81,1 %, 80,8 % та 68,4 % відповідно.

В аспекті оцінки новизни способу прогнозування післяопераційних інфекційних ускладнень перед обширною резекцією печінки звернемо увагу на оглядову статтю 2023 р. (108 джерел) [146] «Сучасний стан та майбутні перспективи радіоміки при гепатоцелюлярній карциномі». В огляді вказані основні потенційні застосування радіомікологічних способів при ГЦК - це прогнозування гістології, прогнозування відповіді на лікування, прогнозування генетичної сигнатури, прогнозування рецидиву та прогнозування виживання. Якась інформація про можливість на доопераційному етапі прогнозування післяопераційних інфекційних ускладнень після гепатектомії відсутня.

Супутні захворювання також можуть бути конкуруючою причиною післяопераційних інфекційних ускладнень, рецидивування, зменшення періоду виживання та смерті у хворих на первинні злоякісні та метастатичні пухлини печінки [120,150,174,235]. Коморбідність хворих оцінювали за допомогою оригінального індексу коморбідності Charlson, що найбільш широко використовується. Згідно з систематичними оглядами цей індекс [36], незважаючи на наявність безлічі інших індексів коморбідності, є найбільш затребуваним показником, і ця тенденція, як вважають, збережеться.

Також були проаналізовані асоціації захворювань, визначено, що «АГ+СН» ($p < 0,048$) та «АГ+ВХНК+тромбофлебіт» ($p < 0,047$) на фоні біліарної обструкції частіше супроводжуються післяопераційними інфекційними ускладненнями у хворих на ГЦК, ХК та метастази колоректального раку після обширних резекцій печінки.

Відповідно до систематичного огляду [172] виявлено 14 досліджень, проведених у західних країнах з асоціативною мультиморбідністю, в рамках яких виявлено 63 моделі мультиморбідності, що склалися з 3 або більше захворювань. З найбільш поширених моделі являли собою поєднання серцево-судинних та метаболічних захворювань, поєднання, пов'язане з проблемами психічного здоров'я, та поєднання із захворюваннями опорно-рухового апарату. Звичайно, моделі мультиморбідності в західній популяції можуть відрізнятися від азіатських через культурні, генетичні та інші невідомі причини.

Для вивчення факторів ризику післяопераційних інфекційних ускладнень у хворих з ГЦК, ХК та метастазами колоректального раку печінки були обрані вік, ІМТ (нормальна, надмірна маса, ожиріння), альфа-фетопротейн, біліарна обструкція, інтраопераційна крововтрата, періопераційне переливання крові, індекс коморбідності Charlson.

На основі однофакторної логістичної регресії виявлено основні статистично значущі фактори ризику післяопераційних інфекційних ускладнень: ІМТ (надмірна маса, ожиріння), альфа-фетопротейн, біліарна обструкція, інтраопераційна крововтрата, індекс коморбідності Charlson. Одним із завдань нашого дослідження було вивчення частоти інфекційних ускладнень, їх спектр та видовий склад збудників у пацієнтів з ГЦК, ХК та метастазами колоректального раку з обструкцією жовчовивідних шляхів порівняно з хворими без обструкції жовчовивідних шляхів після обширних резекцій печінки.

У пацієнтів в групі 1 з біліарною обструкцією після великих резекцій печінки післяопераційні інфекційні ускладнення спостерігалися у 100% випадків, у хворих контрольної групи 2 без біліарної обструкції – у 34,0% випадків ($P_{12} = 0,03$). У хворих з біліарною обструкцією в групі 1 після великих резекцій печінки достовірно частіше ніж у хворих контрольної групи 2 без біліарної обструкції зустрічалися пневмонія (17,3%) ($P_{12}=0,03$), холангіт (15,4%) ($P_{12}=0,04$), інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з холангітом (11,5%) ($P_{12}=0,04$), інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з інфекціями центрального кровообігу (11,5%) ($P_{12}=0,04$).

За частотою виникнення інфекцій у ділянці хірургічного втручання ($P_{12} = 0,07$), інфекцій верхніх дихальних шляхів ($P_{12} = 0,06$) та інфекцій сечовивідних шляхів ($P_{12}=0,06$) після великих резекцій печінки хворі з біліарною обструкцією 1 групи та пацієнти без біліарної обструкції 2 (контрольної) групи достовірно не відрізнялися.

У пацієнтів з біліарною обструкцією 1 групи достовірно частіше порівняно з хворими без біліарної обструкції 2 групи після обширних резекцій печінки виділялись грампозитивні мікроорганізми (38,5% проти 11,3%): *Enterococcus faecium*,

Staphylococcus aureus, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mitis*; грамнегативні мікроорганізми (53,8 % проти 22,6%): *Klebsiella pneumoniae*; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Enterobacter aerogenes*. Профіль частоти мікроорганізмів групи **ESKAPE** (у порядку букв абрєвіатури, які відповідають 6 видам) хворих з біліарною обструкцією – 9,6%, 7,7%, 8,6%, 2,9%, 5,7%, 5,7%, хворих без біліарної обструкції – 1,9%, 1,9%, 3,8%, 1,9%, 1,9%, 1,9%, тобто у хворих з біліарною обструкцією при ГЦК, ХК, метастазами колоректального раку після великих резекцій печінки в порівнянні з хворими без біліарної обструкції при тих же пухлинах збільшується частота виділення штамів *Enterococcus faecium* в 5,05 разу, *Staphylococcus aureus* в 4,05 раза, *Acinetobacter baumannii* у 1,53 рази, *Pseudomonas aeruginosa* у 3,00 рази та *Enterobacter spp.* у 3,00 рази.

У рамках дизайну нашого дослідження у хворих на ХЦК, ХК та метастази колоректального раку без біліарної обструкції в галузі хірургічного втручання не виявлено *Candida albicans*, у крові - *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, у мокротинні - *Nakaseomyces glabratus*, *Achromobacter xylosoxidans*.

Таким чином, в етіологічній структурі найчастіших форм післяопераційних інфекційних ускладнень у хворих з ГЦК, ХК та метастазами колоректального раку після великих резекцій печінки найбільш важливе значення (у період нашого дослідження 2022 -2024 рр., Київ) мали такі види бактерій: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterobacter spp.*

У хворих із злоякісними пухлинами печінки інфікування може бути викликане злоякісною обструкцією, застоєм жовчі, передопераційними маніпуляціями на жовчних шляхах (дренування або стентування) [Aginova Garwood Fernandez]. Відомо, що ці процедури, призначені для полегшення фізіологічних порушень, пов'язаних з обструкцією жовчовивідних шляхів перед операцією, збільшують ризик контамінації жовчі та післяопераційних інфекцій області хірургічного втручання на 80% [229,232]. Було показано, що ці втручання викликають полімікробні інфекції та змінюють

мікробіом жовчних шляхів на колонізацію агресивними резистентними бактеріями [108,126].

За даними дослідження [40], яке охоплювало 21443 пацієнтів після різних видів резекцій печінки, післяопераційні інфекційні ускладнення були зареєстровані у 3553 пацієнтів, що склало 16,6%. За результатами цього дослідження частіше зустрічалися наступні інфекційні ускладнення: інфекційні ускладнення органу/простору 1523 (7,1%), сепсис (4,2%), інфекційні ускладнення області хірургічного втручання (3,5%) та пневмонія (3,3%). За нашими даними інфекційні ускладнення у пацієнтів з первинними пухлинами печінки з біліарною обструкцією виникали в 100%, без біліарної обструкції у 25,7% випадків. Зазначені дослідники не стратифікували хворих за наявністю або відсутністю біліарної обструкції. На нашу думку цей розподіл є дуже важливим у оцінці частоти післяопераційних інфекційних ускладнень.

У дослідження [185] було включено 70 пацієнтів з перихілярною ХК, яким була проведена гепатектомія. За їхніми результатами виявилось, що у 61,4% пацієнтів фіксувалися післяопераційні інфекції: у 33 інфекція області хірургічного втручання, у 4 – бактеріємія, у 3 – пневмонія, у 10 – холангіт та у 2 – грибовий інфекційний стоматитит.

За нашими даними у пацієнтів з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки після обширних резекцій печінки з біліарною обструкцією інфекційні ускладнення зустрічалися частіше, ніж у пацієнтів без біліарної обструкції. У пацієнтів з біліарною обструкцією за нашими даними частіше спостерігалися пневмонія (17,1%), холангіт (14,3%), інфекції області хірургічного втручання (28,6%), інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з холангітом (11,4%), інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з інфекціями центрального кровообігу (11,4%).

Також в дослідженні [185] був розглянутий спектр мікроорганізмів у пацієнтів з інфекційними ускладненнями. За даними цих авторів у пацієнтів після гепатектомії висівалися грампозитивні : *Enterococcus faecalis* у 18 (41,9%), *Staphylococcus aureus* у 18 (41,9%) та грамнегативні мікроорганізми: *Klebsiella pneumoniae* у 12 (27,9%),

Acinetobacter baumannii у 8 (18,6%), *Escherichia coli* у 6 (14%), *Pseudomonas aeruginosa* у 6 (14%) [4]. За нашими даними *Enterococcus faecalis* виділялись у 6 (17,1%), *Staphylococcus aureus* у 1 (2,9%), *Escherichia coli* у 2 (5,7%), *Pseudomonas aeruginosa* у 2 (5,7%), *Klebsiella pneumoniae* у 3 (8,6%), та *Acinetobacter baumannii* у 1 (2,9%). Таким чином, дані нашого дослідження в деякій мірі відрізняються від даних інших дослідників, а саме в меншій частоті виділення *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*.

Крім патогенів групи ESKAPE 10 видів бактерій та 2 види грибів, ідентифіковані у наших дослідженнях як збудники післяопераційних інфекцій після гепатектомій: *E. Faecalis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Candida albicans* *Nakaseomyces glabratus*.

E. faecalis називають «патобіонтом» — бактерією, яка в цілому позитивно впливає на функціонування імунітетних систем господаря, але здатна викликати серйозні проблеми у хворих зі скомпрометованою імунною системою, а саме: інтраабдомінальні інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, простатит, ранові інфекції та сепсис. *Streptococcus mitis* комменсал, який зазвичай мешкає у порожнині рота, горлі та верхніх дихальних шляхах людини як частина мікробіоти порожнини рота. Небезпечний, при скомпрометованій імунній системі господаря може спричинити опортуністичні інфекції. У нормі виділяється із слини, мокротиння, фекалій, може виділятися із верхніх дихальних шляхів та крові при нозокоміальному інфікуванні. [147]. *Streptococcus oralis* може перебувати в порожнині рота (ранній колонізатор зубного нальоту), ротоглотки, носа, шлунково-кишкового тракту та сечостатевого шляхів із відносно низькою патогенністю та вірулентністю, але може спричинити інфекційний ендокардит, менінгіт, перитоніт, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції кровотоку, спінальний абсцес та абсцес головного мозку [178].

Патогенні різновиди *Escherichia coli* викликають серйозні харчові отруєння, септичний шок, менінгіт чи інфекції сечовивідних шляхів у людей [76].

Також при обробці результатів виявлено наявність *Klebsiella oxytoca*, хоча в нормі зустрічається у шлунково-кишковому тракті, на шкірі та слизовій оболонці

дихальних шляхів людини, у калі здорової людини, але також є збудником гострих запальних захворювань слизової порожнини рота (стоматит або гінгівіт), спонтанного бактеріального перитоніту, пневмонії, захворювань сечовивідних шляхів, мозкових оболонок, суглобів, очей, бактеріємії та септикопіїмії. Відносно рідко викликає інфекційну антибіотикоасоційовану діарею (при ерадикації *Helicobacter pylori*), антибіотикоасоційований геморагічний коліт [83].

Citrobacter freundii, що викликає інфекції сечовидільної системи, дихальних шляхів, ран, кровообігу та інших органів у хворих із ослабленим імунітетом [66]. *Citrobacter freundii* є у товстій кишці у більшості здорових людей. Однак, при попаданні в інші органи, або при зміні (появі дисбалансу) у складі мікрофлори кишечника, *Citrobacter freundii* може стати причиною інфекційних гастроентеритів, гострих кишкових інфекцій, інфекцій сечостатевої системи, жовчного міхура, середнього вуха та інших захворювань.

Також одна з виявлених представників, це *Klebsiella aerogenes*, зазвичай вона зустрічається у шлунково-кишковому тракті людини та не викликає захворювань у здорових людей. Викликає опортуністичні інфекції більшості типів [197]. Інфекції, як правило, чутливі до антибіотиків, розроблених для цього класу бактерій, хоча й ускладнені механізмами резистентності, що індукуються. Деякі інфекції, спричинені *K. aerogenes*, виникають внаслідок специфічного лікування антибіотиками, введення венозного катетера та/або хірургічних процедур.

Найбільш поширеними місцями зараження *Acinetobacter calcoaceticus* є кровотік, рани шкіри/м'яких тканин/хірургічні рани, пневмонія, пов'язана зі штучною вентиляцією легень, ортопедичні та нейрохірургічні процедури та сечовивідні шляхи. Найчастіше бактерії викликають внутрішньолікарняні інфекції, що мають млявий характер, а також харчові токсикоінфекції та діарею мандрівників. Більшість мікробів роду *Acinetobacter* надзвичайно стійкі до терапії. *Acinetobacter* spp. донедавна вважали малопатогенними мікроорганізмами. З 2017 р. ацинетобактери стали офіційно ставитися до класу небезпечних бактерій, що зумовлено їхньою резистентністю до сучасних протимікробних засобів. [135].

Однією з нечастих причин внутрішньолікарняних інфекцій є *Achromobacter xylosoxydans*, та викликає пневмонію, фарингіт, перитоніт (пов'язаний з катетерами, що використовуються для перитонеального діалізу), інфекції сечових шляхів. Інфекція пов'язана з основним імунодефіцитом (наприклад, дефіцит імуноглобуліну М), хіміотерапією раку, інгаляційними стероїдами, хірургічними процедурами, тривалим лікуванням протимікробними препаратами або антибіотиками широкого спектра дії при інших інфекціях[57].

Беручи до уваги рівень антибіотикорезистентності збудників післяопераційних інфекційних ускладнень, було важливим проаналізувати чутливість/резистентність мікроорганізмів ізолятів із крові, ран, сечі, жовчі, мокротиння, глотки (на прикладі найпоширеніших бактерій – *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*) до 15 антибактеріальних ЛЗ диско-дифузійним методом у рамках синергідного тесту.

Резистентність штамів *Staphylococcus aureus* від хворих групи 1 з біліарною обструкцією становила (інтервал максимум – мінімум) від 50,0 % для гентаміцину до 4,5 % для лінезоліду; у групі 2 – від 27,3 % для гентаміцину та левофлоксацину до 9,1 % для меропенему, тієнаму, рифаксиміну, сульбактаму, сульцефу, тазпену відповідно; штамів *Escherichia coli* – від 71,4 % для сульбактаму до 7,1 % для цефоперазону; у групі 2 – від 28,6 % для колістину та сульбактаму до 14,3 % для левофлоксацину, гентаміцину, рифаксиміну, сульцефу відповідно.

Резистентність штамів *Staphylococcus aureus* від хворих без біліарної обструкції становила від 27,3% для гентаміцину та левофлоксацину до 9,1% для меропенема, рифаксиміна, сульбактама, сульцефа, тазпена; штамів *Escherichia coli* – від 28,6% для колістина та сульбактама до 14,3% для левофлоксацина, гентаміцина, рифаксиміна, сульцефа відповідно.

Отримані результати порівняно з результатами дослідження АУРА по стану антибіотикорезистентності в Україні (грудень 2018 р. – травень 2019 р., Інститут мікробіологічних досліджень, м. Київ), проте слід зауважити, що визначені штами отримані з ран при інфекціях шкіри та м'яких тканин, інтраабдомінальних інфекціях,

інфекціях кісток і суглобів, натомість як походження наших штамів було трохи іншим (рис.5.6 та 5.7). Технологія мікробіологічних досліджень практично відповідала такій, описаній у підрозділі 2.5: живильні середовища загального призначення, селективні та диференціально діагностичні виробництва bioMerieux (Франція) та Liofilchem (Італія); аналізатор Vitek MS (bioMerieux, Франція) з технологією прольотної матрикс-асоційованої іонізації/десорбції. Усього за 6-місячний період для мікробіологічного дослідження було отримано 554 зразки, із них позитивними (тобто такими, із яких були висіяні мікроорганізми) виявилися 439 (79,2%). Кількість виділених із одного зразка видів бактерій коливалася від 1 до 6. Загальна кількість ізолятів становила 800.

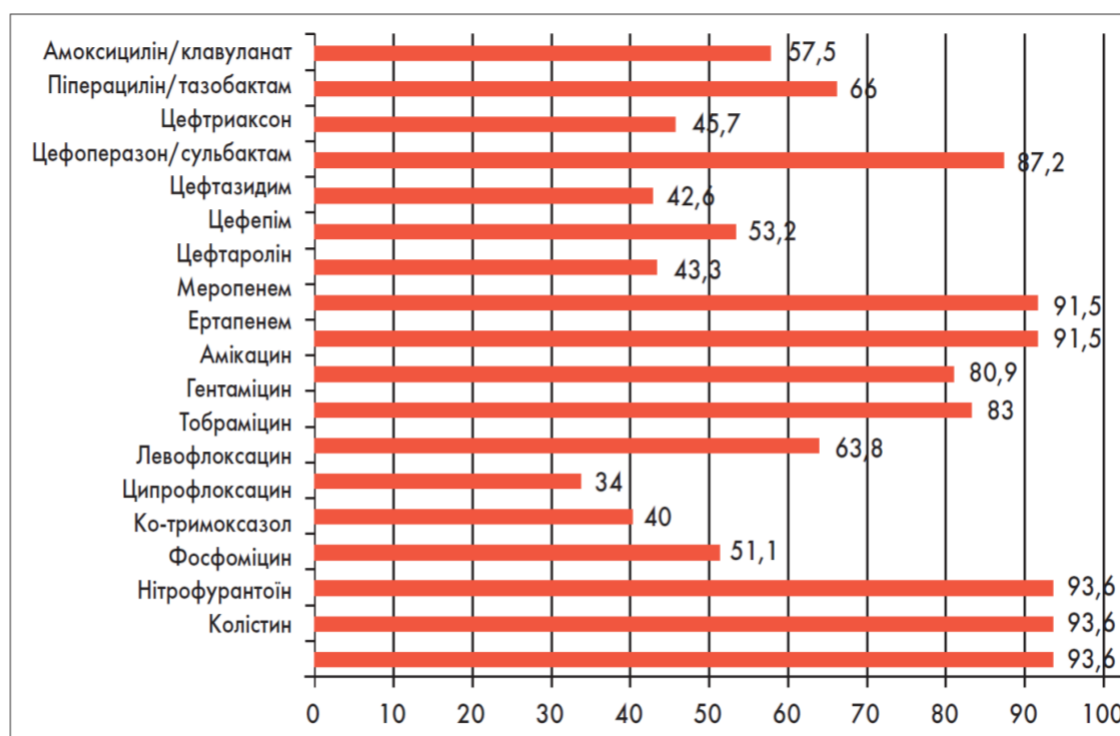


Рис. 5.6. Дослідження АУРА. Чутливість *E. coli* до антибіотиків, % (n=47) [3]

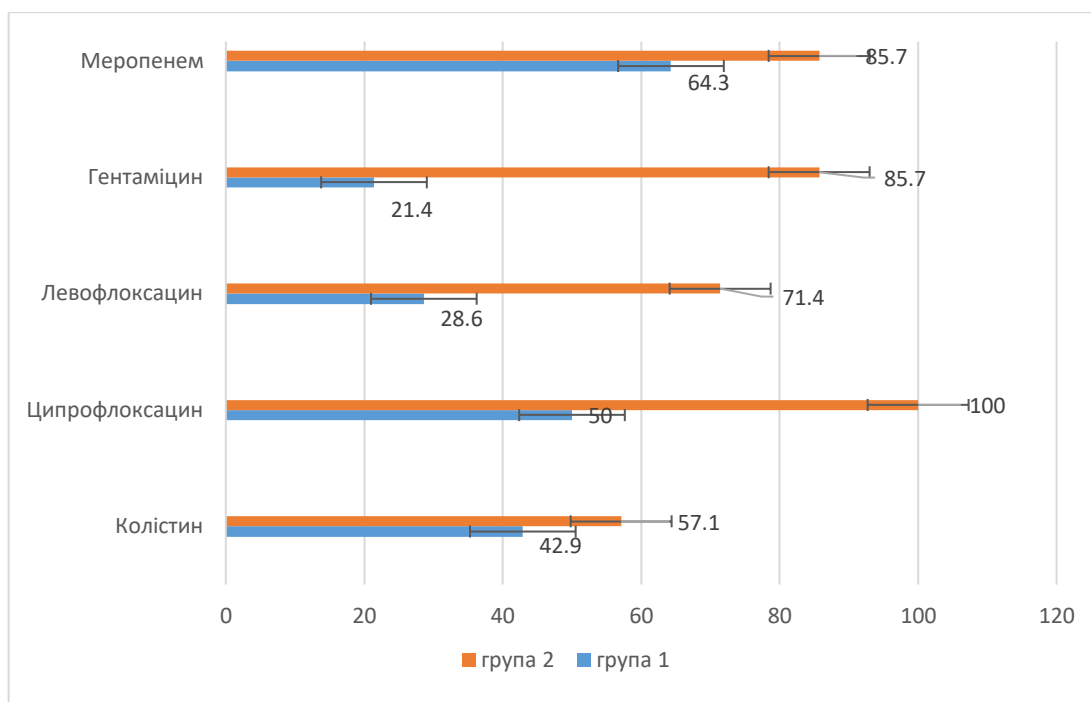


Рис. 5.7. Чутливість *E. coli* до антибіотиків, %.

В останні десятиліття спостерігають зростання кількості грампозитивних збудників, що виділені в онкологічних пацієнтів різних груп з інфекційними ускладненнями. Значною мірою це зумовлено тим, що протягом тривалого періоду використовували переважно антибіотики, активні щодо грамнегативних мікроорганізмів (як-от цефалоспорини, карбапенеми). Це спричинило селекцію грампозитивної мікрофлори, що не чутлива до цих антибіотиків [33]. Під час дослідження, що здійснили, встановили: кількість грампозитивних штамів у групах 1 і 2 становила 68,3 % та 31,7 % відповідно, грамнегативних збудників – 68,7 % та 31,3 % відповідно. Припускаємо, що таке співвідношення зумовлене саме біліарною обструкцією.

Серед 15 видів збудників, що ідентифіковані у хворих, виділено 6 видів бактерій (відома з 2008 року група **ESKAPE**: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterobacter spp.*), які достовірно асоціюються з резистентністю до ≥ 3 різних класів антибіотиків [Nanayakkara]. Саме ці бактерії з множинною лікарською стійкістю у 2017 році визначені фахівцями Всесвітньої організації охорони здоров'я до категорії

критичної пріоритетності, а феномен множинної резистентності класифіковано до десятки найбільших загроз глобальному здоров'ю [61].

Наголосимо на високій активності лінезоліду та піперациліну-тазобактаму проти проблемних патогенів, тому ці АБП не слід застосовувати як засіб першого вибору, коли є альтернативні АБП, доцільно зберегти їх як останній варіант [125].

Згідно з результатами дослідження за участю 95 хворих на ХК після обширних резекцій печінки, у 84,2 % випадків виявлено бактеріальну колонізацію жовчних протоків, у 54,7 % пацієнтів діагностовано післяопераційні абдомінальні інфекції [28]. *Enterococcus faecalis* (38,8 %), *Enterococcus faecium* (32,5 %), *Enterobacter cloacae* (16,3 %) та *Escherichia coli* (11,3 %) визначено як найпоширеніші бактерії, що колонізують жовчні протоки; *Enterococcus faecium* (7,0 %), *Enterococcus faecalis* (30,8 %), *Enterobacter cloacae* (25,0 %) та *Escherichia coli* (19,2 %) – найчастіші збудники післяопераційної абдомінальної інфекції. Бактеріальну колонізацію часто виявляють у пацієнтів із ХК, а зниження чутливості бактерій до інтраопераційної антибіотикопрофілактики є незалежним предиктором післяопераційних абдомінальних інфекцій.

Грецькі та румунські клініцисти вивчали мікроорганізми, що викликають інфекцію в ділянці хірургічного втручання. У результаті дослідження за участю 165 хворих (віком від 18 до 87 років; співвідношення чоловіків і жінок – 1:2) виділено 209 штамів бактерій [33]. Найпоширеніший вид бактерій, що виділені, – *S. aureus* (50,72 %); далі – *E. coli* (17,22 %) та *Pseudomonas aeruginosa* (10,05 %). *Proteus mirabilis*, неферментуючі грамнегативні палички, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* та *Proteus vulgaris* також виділені, але в менших кількостях. За результатами тесту на антимікробну чутливість штамів *E. coli*, зареєстровано підвищену стійкість до цефуроксиму (89,5 %), цефепіму (84,2 %) та цефазоліну (77,8 %). Помірну стійкість визначили до амоксициліну / клавуланату (42,1 %), цефтріаксону (42,1 %), азтреону (31,6 %) та ципрофлоксацину (31,6 %). Штами *E. coli* характеризувалися низькою стійкістю до триметоприму / сульфаметоксазолу (19,0 %), нульовою стійкістю до амікацину та ертапенему. Виділені штами *Klebsiella* виявилися на 100 % стійкими до

ампіциліну, цефуроксиму та тикарциліну / клавуланату, а також до цефазоліну (90,5 %), амоксициліну / клавуланату (87,5 %), цефпірому (83,3 %), цефепіму (78,3 %), піперациліну з тазобактамом (62,5 %), ципрофлоксацину (52,4 %), амікацину (50,0 %) та сульфаметоксазолу з триметопримом (45,5 %) [52, 148]. Кров, жовч і легені здорової людини вважали повністю стерильними середовищами. Така думка склалася передусім через технічні обмеження під час культивування мікроорганізмів із відповідних зразків тканин [34]. Виявлення патогенів у них послідовно інтерпретували як ознаку інфекції. Втім, використання нових технологій (селективне культивування, MALDI-ToF-мас-спектрометрія, 16SrRNA типкування мікроорганізмів) дало змогу виявити складно організовані та динамічні мікробіоми в крові, жовчі та легенях здорової людини.

При відсутності зовнішніх тригерів (лікарська терапія, антибіотикотерапія, хірургічна операція, вплив шкідливих звичок), структура органоспецифічних мікробіомів відповідатиме правилам процесів коеволюції господаря, поряд із конкуренцією за ніші та поживні речовини серед різних мікроорганізмів. Будь-яке хірургічне втручання (агресивне по суті, незалежно від конкретної технології) порушує анатомічну компартменталізацію різних мікробіомів, спричиняє транзиторне виникнення нових патогенних мікробіомів.

На думку дослідників, фактором, що зумовлює інфекційний процес, дійсно може бути власне резекція печінки, яка призводить до швидкої регенерації тканини, що залишилася; це визначають як фізіологічну особливість, що залежить від обсягу та якості паренхіми, метаболічного середовища господаря [123]. Так, підвищення тиску в системі ворітної вени неминуче призводить до збільшення проникності кишкової стінки зі збільшенням проникнення в порталний кровотік патоген-асоційованих молекулярних патернів кишкового походження (частини клітинної мембрани грамнегативних мікроорганізмів). Найбільш вивченим з-поміж них є ліпополісахарид, що стимулює регенерацію печінки, але разом із тим запускає синдром системної запальної відповіді, тяжкість якої визначається функціональним об'ємом печінки [143].

Слід відзначити кілька обмежень нашого дослідження. У той самий час у онкології відомий феномен часткової невідтворюваності результатів: дослідники однієї й тієї проблеми, працюючи на одних і тих ж технологіях та нозологіях, котрий іноді однаковою апаратурі з різних країн отримують суперечливі результати [21].

Головною причиною невідтворюваності є надзвичайна варіабельність, характерна для біологічних систем загалом і багаторазово посилена у разі ракових пухлин. Притаманна біологічним системам мінливість означає, що не слід очікувати обов'язкового відтворення результатів у найдрібніших подробицях.

Збір ізолятів проводився і натомість регулярного прийому хворими тих чи інших лікарських засобів щодо супутніх захворювань. Безумовно, ці лікарські засоби певною невизначеною мірою впливали на резистентність мікробіома та мікробіоти хворого на АБП.

Проведене нами дослідження є проміжним етапом у вивченні еволюції резистентності та регіональної мінливості бактерій, процесу моніторингу цих процесів в окремо взятому медичному закладі для збільшення якості надання медичної допомоги хворим. Для підтвердження та уточнення отриманих результатів необхідно проведення багатоцентрових досліджень з більшою вибіркою хворих з різних медичних установ та довшим періодом спостереження.

Коли коморбідність є модифікуючою змінною та піддається неправильній класифікації, можуть проявитися заходи зміни ефекту (або взаємозалежність або взаємодія), коли на самому місці її немає [120]. І навпаки, коли коморбідність є основним змінним ефектом, справжня модифікація заходів ефекту може бути замаскована неправильною класифікацією модифікуючої змінної.

Отримані в цьому дослідженні результати дозволяють сформулювати наступні висновки та практичні рекомендації.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою та метастазами колоректального раку в печінку з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки інфекційні ускладнення виникали в 100% випадків, а у пацієнтів без біліарної обструкції у 34,0% випадків ($p_{1-2}=0,03$). У пацієнтів після обширних резекцій печінки з біліарною обструкцією достовірно частіше зустрічалися пневмонія (17,3%) ($p_{1-2}=0,03$), холангіт (15,4%) ($p_{1-2}=0,04$), інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з холангітом (11,5%) ($p_{1-2}=0,04$), інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з інфекціями центрального кровообігу (11,5%) ($p_{1-2}=0,04$).
2. Факторами, що асоціюються зі збільшеним ризиком інфекційних ускладнень у пацієнтів після обширних резекцій печінки є $IMT \geq 25$ кг/м², рівень альфа-фетопротейну >100 мкг/л, інтраопераційна крововтрата >400 мл, наявність біліарної обструкції в анамнезі та індекс коморбідності Charlson та вимірюваний коефіцієнт дифузії (ВКД) менше $1,38 \times 10^{-3}$ мм²/с.
3. У пацієнтів з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки статистично значимо частіше в порівнянні з пацієнтами без біліарної обструкції ідентифікувались: *Staphylococcus aureus* ($p_{1,2} = 0,05$), *Enterococcus faecalis* ($p_{1,2} = 0,05$), *Enterococcus faecium* ($p_{1,2} = 0,04$), *Streptococcus mitis* ($p_{1,2} = 0,05$), *Streptococcus oralis* ($p_{1,2} = 0,04$), *Escherichia coli* ($p_{1,2} = 0,05$), *Acinetobacter baumannii* ($p_{1,2} = 0,05$), *Pseudomonas aeruginosa* ($p_{1,2} = 0,02$), *Klebsiella aerogenes* ($p_{1,2} = 0,04$), *Klebsiella pneumoniae* ($p_{1,2} = 0,05$), *Enterobacter aerogenes* ($p_{1,2} = 0,05$), *Candida* ($p_{1,2} = 0,05$), *Nakaseomyces glabratus* ($p_{1,2} = 0,05$).
4. У пацієнтів з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки спостерігалась статистично значущо частіше ($p < 0,05$) резистентність *Staphylococcus aureus* до меронему, циластатину/іміпінему, левофлоксацину, ципрофлоксацину, гентаміцину, рифаксиміну, сульбактаму, сульбактаму/цефоперазону, піперациліну-тазобактаму; *Escherichia coli* до

левофлоксацину, колістину, гентаміцину, рифаксиміну, сульбактам, сульбактаму/цефоперазону, навідміну від пацієнтів без білярної обструкції.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів з первинними пухлинами печінки та метастазами колоректального раку в печінку перед проведенням обширної резекції печінки або інтраопераційно проводити мікробіологічне дослідження жовчі, в тому числі з призначенням Synergy-тесту.

2. Пацієнтам з первинними пухлинами печінки та метастазами колоректального раку в печінку в разі емпіричного призначення антибіотикотерапії слід застосовувати сульбактам цефоперазон, піперацилін-тазобактам, циластатин іміпенем.

3. Пацієнтів з такими асоціаціями хвороб, як артеріальна гіпертензія + серцева недостатність та артеріальна гіпертензія + венозна хвороба нижніх кінцівок + тромбофлебіт на тлі біліарної обструкції слід розглядати, як ті, що асоціюються з частішим виникненням інфекційних ускладнень. Також при плануванні менедженту пацієнта брати до уваги, що такі фактори як збільшення $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$, рівень альфа-фетопротейну $>100 \text{ мкг/л}$, термін операції, інтраопераційна крововтрата $>400 \text{ мл}$, наявність біліарної обструкції в анамнезі та індекс коморбідності Charlson – збільшують частоту виникнення інфекційних ускладнень.

4. Пацієнтам перед обширною резекцією печінки проводити мультипараметричне МРТ обстеження, в рамках якого виконувати дзМРТ з вимірюванням коефіцієнту дифузії та пацієнтів зі значенням даного показника менше $1,38 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ розглядати як тих, що більш схильні до розвитку інфекційних ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексєєва АІ. Роль мікробіологічного моніторингу у визначенні мікробного пейзажу та поширеності антибіотикорезистентних мікроорганізмів. Здоров'я України. Онкологія. Гематологія. Хіміотерапія. 2023; (83): 27. <https://health-ua.com/diagnostics/klinicna-laboratorna-diagnostika/74691-rol-mkrobologchnogo-montoringu-uviznachenn-mkrobnogo-pejzazhu-taposhirenost>
2. Антомонов МЮ. Математична обробка та аналіз медико-біологічних даних. 2 вид. Київ: МІЦ «Медінформ». 2018. ISBN 978-966-409-202-6
3. Березняков ІГ. Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА. Здоров'я України. 2020; (4): 31 – 34.
4. Волченко ІВ, Лихман ВМ, Скорий ДІ, Шевченко АМ, Пісецька МЕ. Особливості виконання обширних резекцій печінки з урахуванням профілактики післяопераційних ускладнень. Харківська хірургічна школа. 2016;(3): 35-39. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh_2016_3_8.
5. Дзідзава ІІ, Котів БН, Самуйленко АВ. Кліренс-тест з індоціаніном зеленим як метод кількісної оцінки функції печінки. Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. Медицина. 2011;(2):68-74. http://nbuv.gov.ua/UJRN/UNUMED_2011_2_18
6. Колеснік ОО, Бурлака АА, Лукашенко АВ, Приймак ВВ, Вовк МО, Жуков ЮО, Лаврик ГВ. Досвід виконання резекцій печінки у хворих на метастатичний колоректальний рак. Клінічна онкологія. 2015;(2): 14-17. http://nbuv.gov.ua/UJRN/klinonk_2015_2_4.
7. Колотілов ММ. Поліморбідність: інформативність радіологічної діагностики хворих. Radiation diagnostics and radiation therapy. 2023; 14(3): 35-46. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2023-3-4>.
8. Компендиум 2017 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. К.: Морион, 2017. 2320 с.
9. Котенко ОГ, Гріненко АВ, Попов АО. Інноваційні технології в хірургічному лікуванні гепатоцелюлярної карциноми діаметром більше 10 см з інвазією в

- вісцеральні судини. Харківська хірургічна школа. 2015;(6): 80-84.
http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh_2015_6_16.
10. Котенко ОГ, Попов АО. Хірургічне лікування перихілярної холангіокарциноми з інвазією в воротну вену. А. О. Попов, А. В. Грінченко, А. В. Гусев, М. С. Григорян, Д. А. Федоров, А. А. Коршак, А. Н. Остапишен, А. А. Минич // Клінічна хірургія. 2018; 85(1): 12-16.
http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_2018_1_5.
 11. Рак в Україні, 2019-2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Електронний ресурс] / Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін. // Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 22. – 2021. – Режим доступу до ресурсу:
http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm.
 12. Романюк В.П, Котенко О.Г, Соловйова Г.А. Спектр збудників та їхня резистентність у пацієнтів зі злоякісними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів із біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки. Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(5):397-402.
<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.5.310543>
 13. Романюк, В., Котенко, О., Соловйова, Г. (2024). Інфекції та спектр збудників у пацієнтів зі злоякісними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки. Сімейна Медицина. Європейські практики, (4), 23–29. <https://doi.org/10.30841/2786-720X.4.2024.320807>
 14. Романюк, В., Соловйова, Г. (2024). Вплив коморбідності на інфекційні ускладнення та антибіотикорезистентність збудників після великих резекцій печінки на тлі біліарної обструкції. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery, (4), 57–62. <https://doi.org/10.30978/CEES-2024-4-57>
 15. Романюк В.П, Мацієвський Т.Є. Інформативність дифузійно-зваженої МРТ при обстеженні хворих з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки. Radiation diagnostics, radiation therapy. 2024; 15(1): 43-51.
<https://doi.org/10.37336/2707-0700-2024-1-5>

- 16.Романюк В.П., Парій В.Д., Бабенко І .Б. Сучасні підходи до зменшення резистентності до антибактеріальних препаратів у пацієнтів після обширних резекцій печінки. Український науково-медичний журнал. 2024, 3, 148.
- 17.Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Михайлович ЮЙ. Рак в Україні, 2019-2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Електронний ресурс]. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. 2021; 22. http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm
- 18.Afework V, Kejela S, Abebe NS. "A breach in the protocol for no good reason": a surgical antimicrobial prophylaxis experience in an Ethiopian academic medical center. *Perioper Med (Lond)*. 2023 Jul 13;12(1):37. doi: 10.1186/s13741-023-00328-w.
- 19.Aginova VV, Dmitrieva NV, Petukhova IN, Grigorievskaya ZV, Bagirova NS, Tereshchenko IV, Dyakova SA, Kalinchuk TA, Dmitrieva AI, Vinnikova VD. Analysis of infectious complications in cancer patients during 2014–2016. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(4): 43–49. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-43-49.
20. Agyeman WY, Bisht A, Gopinath A, Cheema AH, Chaludiya K, Khalid M, Nwosu M, Konka S, Khan S. A Systematic Review of Antibiotic Resistance Trends and Treatment Options for Hospital-Acquired Multidrug-Resistant Infections. *Cureus*. 2022 Oct 5;14(10):e29956. doi: 10.7759/cureus.29956.
- 21.Alekseenko IV, Pleshkan VV, Monastyrskaya GS, Didych DA, Sverdlov ED. Fundamentally Low Reproducibility in Molecular Genetic Cancer Research. *Genetics*. 2016; 52(7): 745-760. doi.org/10.7868/s0016675816070031
22. Aliev V.A., Mamedli Z.Z., Barsukov Yu.A. et al. Metastatic colorectal cancer. Evolution of treatment strategies: surgeons' point of view. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2021;11(1): 42–59. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-42-59
23. An NV, Hai LHL, Luong VH, Vinh NTH, Hoa PQ, Hung LV, Son NT, Hong LT, Hung DV, Kien HT, Le MN, Viet NH, Nguyen DH, Pham NV, Thang TB, Tien TV, Hoang LH. Antimicrobial Resistance Patterns of Staphylococcus Aureus Isolated at

- a General Hospital in Vietnam Between 2014 and 2021. *Infect Drug Resist.* 2024;17:259-273. <https://doi.org/10.2147/IDR.S437920>.
24. Anbarasu CR, Williams-Perez S, Camp ER, Erstad DJ. Surgical Implications for Nonalcoholic Steatohepatitis-Related Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2024 Aug 6;16(16):2773. doi: 10.3390/cancers16162773.
 25. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. [Updated 2023 Jun 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559177/>
 26. Ashley EA, Recht J, Chua A, Dance D, Dhorda M, Thomas NV, Ranganathan N, Turner P, Guerin PJ, White NJ, Day NP. An inventory of supranational antimicrobial resistance surveillance networks involving low- and middle-income countries since 2000. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jul 1;73(7):1737-1749. doi: 10.1093/jac/dky026
 27. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, Lind GE, Folseraas T, Forbes SJ, Fouassier L, Geier A, Calvisi DF, Mertens JC, Trauner M, Benedetti A, Maroni L, Vaquero J, Macias RI, Raggi C, Perugorria MJ, Gaudio E, Boberg KM, Marin JJ, Alvaro D. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 May;13(5):261-80. doi: 10.1038/nrgastro.2016.51.
 28. Bednarsch J, Czigany Z, Heij LR, Luedde T, van Dam R, Lang SA, Ulmer TF, Hornef MW, Neumann UP. Bacterial bile duct colonization in perihilar cholangiocarcinoma and its clinical significance. *Sci Rep.* 2021 Feb 3;11(1):2926. doi: 10.1038/s41598-021-82378-y.
 29. Benkő R, Gajdács M, Matuz M, Bodó G, Lázár A, Hajdú E, Papfalvi E, Hannauer P, Erdélyi P, Pető Z. Prevalence and Antibiotic Resistance of ESKAPE Pathogens Isolated in the Emergency Department of a Tertiary Care Teaching Hospital in Hungary: A 5-Year Retrospective Survey. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Sep 19;9(9):624. doi: 10.3390/antibiotics9090624.

30. Benzing C, Haiden LM, Krenzien F, Mieg A, Wolfsberger A, Atik CF, Nevermann N, Fehrenbach U, Schöning W, Schmelzle M, Pratschke J. Textbook outcome after major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma - definitions and influencing factors. *Langenbecks Arch Surg.* 2022 Jun;407(4):1561-1573. doi: 10.1007/s00423-022-02467-y.
31. Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, Hashim D, Boffetta P, El-Serag HB, La Vecchia C, Negri E. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2019 Jul;71(1):104-114. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.013.
32. Bharwani N, Koh DM. Diffusion-weighted imaging of the liver: an update. *Cancer Imaging.* 2013 Apr 15;13(2):171-85. doi: 10.1102/1470-7330.2013.0019.
33. Bhat S, Muthunatarajan S, Mulki SS, Archana Bhat K, Kotian KH. Bacterial Infection among Cancer Patients: Analysis of Isolates and Antibiotic Sensitivity Pattern. *Int J Microbiol.* 2021 Jan 7;2021:8883700. doi: 10.1155/2021/8883700.
34. Boesch M, Horvath L, Baty F, Pircher A, Wolf D, Spahn S, Straussman R, Tilg H, Brutsche MH. Compartmentalization of the host microbiome: how tumor microbiota shapes checkpoint immunotherapy outcome and offers therapeutic prospects. *J Immunother Cancer.* 2022 Nov;10(11):e005401. doi: 10.1136/jitc-2022-005401.
35. Boire A, Burke K, Cox TR, Guise T, Jamal-Hanjani M, Janowitz T, Kaplan R, Lee R, Swanton C, Vander Heiden MG, Sahai E. Why do patients with cancer die? *Nat Rev Cancer.* 2024 Aug;24(8):578-589. doi: 10.1038/s41568-024-00708-4.
36. Borrelli AM, Spencer K, Birch RJ. Adjusting for comorbidity in observational cancer studies: A systematic review to assess alignment between index and study. *Int J Oncol.* 2023 Jan;62(1):9. doi: 10.3892/ijo.2022.5457.
37. Botelho J, Cazares A, Schulenburg H. The ESKAPE mobilome contributes to the spread of antimicrobial resistance and CRISPR-mediated conflict between mobile genetic elements. *Nucleic Acids Res.* 2023 Jan 11;51(1):236-252. doi: 10.1093/nar/gkac1220.
38. Călina D, Docea AO, Rosu L, Zlatian O, Rosu AF, Anghelina F, Rogoveanu O, Arsene AL, Nicolae AC, Drăgoi CM, Tsiaoussis J, Tsatsakis AM, Spandidos DA,

- Drakoulis N, Gofita E. Antimicrobial resistance development following surgical site infections. *Mol Med Rep.* 2017 Feb;15(2):681-688. doi: 10.3892/mmr.2016.6034.
39. Cavaleiro M, Pereira D, Formosa-Dague C, Leitão C, Pais P, Ndlovu E, Viana R, Pimenta AI, Santos R, Takahashi-Nakaguchi A, Okamoto M, Ola M, Chibana H, Fialho AM, Butler G, Dague E, Teixeira MC. From the first touch to biofilm establishment by the human pathogen *Candida glabrata*: a genome-wide to nanoscale view. *Commun Biol.* 2021 Jul 20;4(1):886. doi: 10.1038/s42003-021-02412-7.
 40. Chacon E, Eman P, Dugan A, Davenport D, Marti F, Ancheta A, Gupta M, Shah M, Gedaly R. Effect of operative duration on infectious complications and mortality following hepatectomy. *HPB (Oxford).* 2019 Dec;21(12):1727-1733. doi: 10.1016/j.hpb.2019.05.001.
 41. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
 42. Cheadle WG. Risk factors for surgical site infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2006;7 Suppl 1:S7-11. doi: 10.1089/sur.2006.7.s1-7.
 43. Chebotar IV, Bocharova YuA, Podoprigora IV, Shagin DA. The reasons why *Klebsiella pneumoniae* becomes a leading opportunistic pathogen. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2020; 22(1):4-19. DOI: 10.36488/cmac.2020.1.4-19.
 44. Chebotar IV, Kuleshov KV. Antibiotic resistance vs. virulence in the context of bacterial fitness dialectics. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2024; 26(1):59-66. DOI: 10.36488/cmac.2024.1.59-66.
 45. Chen Q, Deng Y, Chen J, Zhao J, Bi X, Zhou J, Li Z, Huang Z, Zhang Y, Chen X, Zhao H, Cai J. Impact of Postoperative Infectious Complications on Long-Term Outcomes for Patients Undergoing Simultaneous Resection for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Propensity Score Matching Analysis. *Front Oncol.* 2022 Jan 7;11:793653. doi: 10.3389/fonc.2021.793653.
 46. Chen X, Sun S, Yan X, Fu X, Fan Y, Chen D, Qiu Y, Mao L. Predictive Factors and Microbial Spectrum for Infectious Complications after Hepatectomy with

- Cholangiojejunostomy in Perihilar Cholangiocarcinoma. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020 Apr;21(3):275-283. doi: 10.1089/sur.2019.199.
47. Chen Y, Shi L, Zheng X, Yang J, Xue Y, Xiao S, Xue B, Zhang J, Li X, Lin H, Ma C, Zhang C. Patterns and Determinants of Multimorbidity in Older Adults: Study in Health-Ecological Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 14;19(24):16756. doi: 10.3390/ijerph192416756.
 48. Chenevert TL, Galbán CJ, Ivancevic MK, Rohrer SE, Londy FJ, Kwee TC, Meyer CR, Johnson TD, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion coefficient measurement using a temperature-controlled fluid for quality control in multicenter studies. *J Magn Reson Imaging*. 2011 Oct;34(4):983-7. doi: 10.1002/jmri.22363.
 49. Cohen B, Liu J, Larson E. Changes in the incidence and antimicrobial susceptibility of healthcare-associated infections in a New York hospital system, 2006-2012. *J Prev Med Hyg*. 2017 Dec 30;58(4):E294-E301. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2017.58.4.774.
 50. Conley ZC, Bodine TJ, Chou A, Zechiedrich L. Wicked: The untold story of ciprofloxacin. *PLoS Pathog*. 2018 Mar 1;14(3):e1006805. doi: 10.1371/journal.ppat.1006805.
 51. Couinaud C. Bases anatomiques des hépatectomies gauche et droite réglées: techniques qui en découlent [Anatomic principles of left and right regulated hepatectomy: technics]. *J Chir (Paris)*. 1954 Dec;70(12):933-66. French.
 52. Daca A, Jarzembowski T. From the Friend to the Foe—Enterococcus faecalis Diverse Impact on the Human Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(4):2422. <https://doi.org/10.3390/ijms25042422>
 53. da Rosa TF, Coelho SS, Foletto VS, Bottega A, Serafin MB, Machado CS, Franco LN, de Paula BR, Hörner R. Alternatives for the treatment of infections caused by ESKAPE pathogens. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Aug;45(4):863-873. doi: 10.1111/jcpt.13149.
 54. Daca A, Jarzembowski T. From the Friend to the Foe-Enterococcus faecalis Diverse Impact on the Human Immune System. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 19;25(4):2422. doi: 10.3390/ijms25042422.

55. Darkoh C, Lichtenberger LM, Ajami N, Dial EJ, Jiang ZD, DuPont HL. Bile acids improve the antimicrobial effect of rifaximin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Sep;54(9):3618-24. doi: 10.1128/AAC.00161-10.
56. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, Paterson DL, Walker MJ. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020 May 13;33(3):e00181-19. doi: 10.1128/CMR.00181-19.
57. Dhakshna Murthi K, Naik S, Arumugam SL, J M, Kv L. Emergence of *Achromobacter xylosoxidans* Bacteremia in a Tertiary Care Center: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2024 Aug 29;16(8):e68084. doi: 10.7759/cureus.68084.
58. Doern CD. When does 2 plus 2 equal 5? A review of antimicrobial synergy testing. *J Clin Microbiol*. 2014 Dec;52(12):4124-8. doi: 10.1128/JCM.01121-14. Когда 2 плюс 2 будет равно 5?
59. DuPont HL. The potential for development of clinically relevant microbial resistance to rifaximin- α : a narrative review. *Clin Microbiol Rev*. 2023 Dec 20;36(4):e0003923. doi: 10.1128/cmr.00039-23.
60. Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Sci OA*. 2020 Jan 27;6(3):FSO438. doi: 10.2144/fsoa-2019-0098.
61. Farsi S, Salama I, Escalante-Alderete E, Cervantes J. Multidrug-Resistant Enterococcal Infection in Surgical Patients, What Surgeons Need to Know. *Microorganisms*. 2023 Jan 17;11(2):238. doi: 10.3390/microorganisms11020238.
62. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970 Dec;23(7):455-68. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
63. Fernandez Y, Viesca M, Arvanitakis M. Early Diagnosis And Management Of Malignant Distal Biliary Obstruction: A Review On Current Recommendations And Guidelines. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019 Nov 5;12:415-432. doi: 10.2147/CEG.S195714.
64. Ferrero A, Lo Tesoriere R, Viganò L, Caggiano L, Sgotto E, Capussotti L. Preoperative biliary drainage increases infectious complications after hepatectomy

- for proximal bile duct tumor obstruction. *World J Surg.* 2009 Feb;33(2):318-25. doi: 10.1007/s00268-008-9830-3.
65. Fidel PL Jr, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev.* 1999 Jan;12(1):80-96. doi: 10.1128/CMR.12.1.80.
 66. Fonton P, Hassoun-Kheir N, Harbarth S. Epidemiology of *Citrobacter* spp. infections among hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2024 Jul 2;24(1):662. doi: 10.1186/s12879-024-09575-8.
 67. Franken LC, Schreuder AM, Roos E, van Dieren S, Busch OR, Besselink MG, van Gulik TM. Morbidity and mortality after major liver resection in patients with perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2019 May;165(5):918-928. doi: 10.1016/j.surg.2019.01.010.
 68. Gao F, Huang X, Wang Y. The efficacy and safety of 125I seeds combined with biliary stent placement versus stent placement alone for malignant biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Quant Imaging Med Surg.* 2023 Jul 1;13(7):4589-4602. doi: 10.21037/qims-22-824.
 69. Garwood RA, Sawyer RG, Thompson L, Adams RB. Infectious complications after hepatic resection. *Am Surg.* 2004 Sep;70(9):787-92. PMID: 15481295.
 70. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2022 Dec 17;400(10369):2221-2248. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02185-7.
 71. Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Pecorelli A, Rapaccini GL, Di Marco M, Benvegnù L, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, Chiaramonte M, Trevisani F; Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015 Jan;61(1):184-90. doi: 10.1002/hep.27443.
 72. Giuliante F, Ardito F, Aldrighetti L, Ferrero A, Pinna AD, De Carlis L, Cillo U, Jovine E, Portolani N, Gruttadauria S, Mazzaferro V, Massani M, Rosso E, Ettorre GM, Ratti F, Guglielmi A; Italian Association of HepatoBilioPancreatic Surgeons-AICEP; Italian Association of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgeons-AICEP; Cescon

- M, Colasanti M, Di Sandro S, Gringeri E, Russolillo N, Ruzzenente A, Sposito C, Zanello M, Zimmitti G. Liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: Impact of biliary drainage failure on postoperative outcome. Results of an Italian multicenter study. *Surgery*. 2021 Aug;170(2):383-389. doi: 10.1016/j.surg.2021.01.021.
73. Glover JS, Ticer TD, Engevik MA. Profiling Antibiotic Resistance in *Acinetobacter calcoaceticus*. *Antibiotics* (Basel). 2022 Jul 20;11(7):978. doi: 10.3390/antibiotics11070978.
 74. Gluskin JS, Chegai F, Monti S, Squillaci E, Mannelli L. Hepatocellular Carcinoma and Diffusion-Weighted MRI: Detection and Evaluation of Treatment Response. *J Cancer*. 2016 Jul 13;7(11):1565-70. doi: 10.7150/jca.14582.
 75. Goldsmith NA, Woodburne RT. The surgical anatomy pertaining to liver resection. *Surg Gynecol Obstet*. 1957 Sep;105(3):310-8.
 76. Gomes TA, Elias WP, Scaletsky IC, Guth BE, Rodrigues JF, Piazza RM, Ferreira LC, Martinez MB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Braz J Microbiol*. 2016 Dec;47 Suppl 1(Suppl 1):3-30. doi: 10.1016/j.bjm.2016.10.015.
 77. Gordon EM, Duncton MAJ, Wang BJ, Qi L, Fan D, Li X, Ni ZJ, Ding P, Grygorash R, Low E, Yu G, Sun J. Toward Orally Absorbed Prodrugs of the Antibiotic Aztreonam. Design of Novel Prodrugs of Sulfate Containing Drugs. Part 2. *ACS Med Chem Lett*. 2020 Jan 8;11(2):162-165. doi: 10.1021/acsmchemlett.9b00534
 78. Grooters KE, Ku JC, Richter DM, Krinock MJ, Minor A, Li P, Kim A, Sawyer R, Li Y. Strategies for combating antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Jan 19;14:1352273. doi: 10.3389/fcimb.2024.1352273.
 79. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg*. 2012;29(1):6-17. doi: 10.1159/000335713.
 80. Guo T, Ding R, Yang J, Wu P, Liu P, Liu Z, Li Z. Evaluation of different antibiotic prophylaxis strategies for hepatectomy: A network meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2019 Jun;98(26):e16241. doi: 10.1097/MD.00000000000016241.
 81. Guo L, Peng P, Peng WT, Zhao J, Wan QQ. *Klebsiella pneumoniae* infections after liver transplantation: Drug resistance and distribution of pathogens, risk factors, and

- influence on outcomes. *World J Hepatol.* 2024 Apr 27;16(4):612-624. doi: 10.4254/wjh.v16.i4.612.
82. Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Front Microbiol.* 2017 Jun 23;8:1162. doi: 10.3389/fmicb.2017.01162.
 83. Hamchand R, Wang K, Song D, Palm NW, Crawford JM. Mucosal sugars delineate pyrazine vs pyrazinone autoinducer signaling in *Klebsiella oxytoca*. *Nat Commun.* 2024 Oct 16;15(1):8902. doi: 10.1038/s41467-024-53185-6.
 84. Han C, Chen W, Ye XL, Cheng F, Wang XY, Liu AB, Mu ZH, Jin XJ, Weng YH. Risk factors analysis of surgical site infections in postoperative colorectal cancer: a nine-year retrospective study. *BMC Surg.* 2023 Oct 24;23(1):320. doi: 10.1186/s12893-023-02231-z.
 85. Hassan Y, Chew SY, Than LTL. *Candida glabrata*: Pathogenicity and Resistance Mechanisms for Adaptation and Survival. *J Fungi (Basel).* 2021 Aug 17;7(8):667. doi: 10.3390/jof7080667.
 86. Heinz WJ, Buchheidt D, Ullmann AJ. Clinical evidence for caspofungin monotherapy in the first-line and salvage therapy of invasive *Aspergillus* infections. *Mycoses.* 2016 Aug;59(8):480-93. doi: 10.1111/myc.12477.
 87. Hemminki K, Sundquist K, Sundquist J, Försti A, Liska V, Hemminki A, Li X. Population-Attributable Fractions of Personal Comorbidities for Liver, Gallbladder, and Bile Duct Cancers. *Cancers (Basel).* 2023 Jun 7;15(12):3092. doi: 10.3390/cancers15123092. PMID: 37370702; PMCID: PMC10296338.
 88. Hemminki K, Sundquist K, Sundquist J, Försti A, Liska V, Hemminki A, Li X. Personal comorbidities and their subsequent risks for liver, gallbladder and bile duct cancers. *Int J Cancer.* 2023 Mar 15;152(6):1107-1114. doi: 10.1002/ijc.34308.
 89. Herman P, Fonseca GM, Coelho FF, Kruger JAP, Makdissi FF, Jeismann VB, Carrilho FJ, D'Albuquerque LAC, Nahas SC. Two decades of liver resection with a multidisciplinary approach in a single institution: What has changed? Analysis of 1409 cases. *Clinics (Sao Paulo).* 2022 Jul 25;77:100088. doi: 10.1016/j.clinsp.2022.100088.

90. Herrmann DJ, Peppard WJ, Ledeboer NA, Theesfeld ML, Weigelt JA, Buechel BJ. Linezolid for the treatment of drug-resistant infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008 Dec;6(6):825-48. doi: 10.1586/14787210.6.6.825.
91. Hombach M, Zbinden R, Böttger EC. Standardisation of disk diffusion results for antibiotic susceptibility testing using the sirscan automated zone reader. *BMC Microbiol*. 2013 Oct 8;13:225. doi: 10.1186/1471-2180-13-225.
92. Hu Y, Zeng S, Li L, Fang Y, He X. Risk factors associated with postoperative complications after liver cancer resection surgery in western China. *Cost Eff Resour Alloc*. 2021 Oct 2;19(1):64. doi: 10.1186/s12962-021-00318-z
93. Ishii M, Mizuguchi T, Harada K, Ota S, Meguro M, Ueki T, Nishidate T, Okita K, Hirata K. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system. *World J Hepatol*. 2014 Oct 27;6(10):745-51. doi: 10.4254/wjh.v6.i10.745.
94. Jackson A, Pathak R, deSouza NM, Liu Y, Jacobs BKM, Litieri S, Urbanowicz-Nijaki M, Julie C, Chiti A, Theysohn J, Ayuso JR, Stroobants S, Waterton JC. MRI Apparent Diffusion Coefficient (ИКД) as a Biomarker of Tumour Response: Imaging-Pathology Correlation in Patients with Hepatic Metastases from Colorectal Cancer (EORTC 1423). *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 12;15(14):3580. doi: 10.3390/cancers15143580
95. Jakob MO, Spari D, Sànchez Taltavull D, Salm L, Yilmaz B, Doucet Ladevèze R, Mooser C, Pereyra D, Ouyang Y, Schmidt T, Mattiola I, Starlinger P, Stroka D, Tschan F, Candinas D, Gasteiger G, Klose CSN, Diefenbach A, Gomez de Agüero M, Beldi G. ILC3s restrict the dissemination of intestinal bacteria to safeguard liver regeneration after surgery. *Cell Rep*. 2023 Mar 28;42(3):112269. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112269.
96. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. 2002 Oct;236(4):397-406; discussion 406-7. doi: 10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3.

97. Jasuja JK, Zimmermann S, Burckhardt I. Evaluation of EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) for positive blood cultures in clinical practice using a total lab automation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jul;39(7):1305-1313. doi: 10.1007/s10096-020-03846-3.
98. Jepsen P. Comorbidity in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 21;20(23):7223-30. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7223.
99. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 28;19(44):7983-91. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7983.
100. Jiang H, Qin Y, Wei H, Zheng T, Yang T, Wu Y, Ding C, Chernyak V, Ronot M, Fowler KJ, Chen W, Bashir MR, Song B. Prognostic MRI features to predict postresection survivals for very early to intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*. 2023 Oct 23. doi: 10.1007/s00330-023-10279-x.
101. Jing S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 28;19(44):7983-91. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7983.
102. Kalpana S, Lin WY, Wang YC, Fu Y, Lakshmi A, Wang HY. Antibiotic Resistance Diagnosis in ESKAPE Pathogens-A Review on Proteomic Perspective. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 7;13(6):1014. doi: 10.3390/diagnostics13061014.
103. Kampf S, Sponder M, Fitschek F, Laxar D, Bodingbauer M, Binder C, Stremitzer S, Kaczirek K, Schwarz C. Obesity and its influence on liver dysfunction, morbidity and mortality after liver resection. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2023 Oct 1;12(5):704-714. doi: 10.21037/hbsn-22-291.
104. Kar M, Dubey A, Patel SS, Sahu C, Yadav A. Multifactorial Analysis of Biliary Infection in Patients with Hepato-pancreatico-biliary and Associated Intraabdominal Malignancies Admitted to a Teaching Hospital in Northern India. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2023 Jan-Jun;13(1):10-17. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1389.
105. Karavokyros I, Orfanos S, Angelou A, Meropouli A, Schizas D, Griniatsos J, Pikoulis E. Incidence and Risk Factors for Organ/Space Infection after

- Radiofrequency-Assisted Hepatectomy or Ablation of Liver Tumors in a Single Center: More than Meets the Eye. *Front Surg*. 2017 Apr 7;4:17. doi: 10.3389/fsurg.2017.00017.
106. Kargaltseva N.M., Borisova O.Yu., Kocherovets V.I., Mironov A.Yu. Modern view on bloodstream infection in therapeutic patients. *Practical medicine*. 2022. Vol. 20, № 3, P. 88-93.
 107. Kaya M, Beştaş R, Bacalan F, Bacaksız F, Arslan EG, Kaplan MA. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. *World J Gastroenterol*. 2012 Jul 21;18(27):3585-9. doi: 10.3748/wjg.v18.i27.3585.
 108. Khan I, Bai Y, Zha L, Ullah N, Ullah H, Shah SRH, Sun H, Zhang C. Mechanism of the Gut Microbiota Colonization Resistance and Enteric Pathogen Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Dec 23;11:716299. doi: 10.3389/fcimb.2021.716299.
 109. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1303-14. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67530-7.
 110. Kharat AS, Makwana N, Nasser M, Gayen S, Yadav B, Kumar D, Veeraraghavan B, Mercier C. Dramatic increase in antimicrobial resistance in ESKAPE clinical isolates over the 2010-2020 decade in India. *Int J Antimicrob Agents*. 2024 May;63(5):107125. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107125.
 111. Klabukov ID, Lyundup AV, Dyuzheva TG, Tyakht AV. Biliary Microbiota and Bile Duct Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017; 72 (3):172–179. doi: 10.15690/vramn787
 112. Knitter S, Noltsch AR, Pesthy S, Beierle AS, Krenzien F, Schöning W, Andreou A, Pratschke J, Schmelzle M. Postoperative infectious complications are associated with diminished overall survival of patients undergoing resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Sep;49(9):106920. doi: 10.1016/j.ejso.2023.04.019.

113. Koh FH, Shi W, Tan KK. Biliary metastasis in colorectal cancer confers a poor prognosis: case study of 5 consecutive patients. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2017 Feb;21(1):57-60. doi: 10.14701/ahbps.2017.21.1.57.
114. Komiyama S, Yamada T, Takemura N, Kokudo N, Hase K, Kawamura YI. Profiling of tumour-associated microbiota in human hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2021 May 19;11(1):10589. doi: 10.1038/s41598-021-89963-1.
115. Kraemer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med.* 1995 Apr 30;14(8):721-33. doi: 10.1002/sim.4780140803.
116. Kumazawa J, Yagisawa M. The history of antibiotics: the Japanese story. *J Infect Chemother.* 2002 Jun;8(2):125-33. doi: 10.1007/s101560200022.
117. Lai HF, Chau IY, Lei HJ, Chou SC, Hsia CY, Kao YC, Chau GY. Postoperative fever after liver resection: Incidence, risk factors, and characteristics associated with febrile infectious complication. *PLoS One.* 2022 Jan 13;17(1):e0262113. doi: 10.1371/journal.pone.0262113.
118. Laishram S, Pragasam AK, Bakthavatchalam YD, Veeraraghavan B. An update on technical, interpretative and clinical relevance of antimicrobial synergy testing methodologies. *Indian J Med Microbiol.* 2017 Oct-Dec;35(4):445-468. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_17_189.
119. Laishram S, Pragasam AK, Bakthavatchalam YD, Veeraraghavan B. An update on technical, interpretative and clinical relevance of antimicrobial synergy testing methodologies. *Indian J Med Microbiol.* 2017 Oct-Dec;35(4):445-468. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_17_189.
120. Lash TL, Mor V, Wieland D, Ferrucci L, Satariano W, Silliman RA. Methodology, design, and analytic techniques to address measurement of comorbid disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Mar;62(3):281-5. doi: 10.1093/gerona/62.3.281.
121. Lazarus-Barlow WS, Leeming JH. The natural duration of cancer. *BMJ.* 1924; 2266 - 2267.
122. Lederer AK, Chikhladze S, Kohnert E, Huber R, Müller A. Current Insights: The Impact of Gut Microbiota on Postoperative Complications in Visceral Surgery-

- A Narrative Review. *Diagnostics* (Basel). 2021 Nov 13;11(11):2099. doi: 10.3390/diagnostics11112099.
123. Lederer AK, Chikhladze S, Kohnert E, Huber R, Müller A. Current Insights: The Impact of Gut Microbiota on Postoperative Complications in Visceral Surgery-A Narrative Review. *Diagnostics* (Basel). 2021 Nov 13;11(11):2099. doi: 10.3390/diagnostics11112099.
 124. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*. 2007 Nov;45(11):3546-8. doi: 10.1128/JCM.01555-07.
 125. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011 Feb;86(2):156-67. doi: 10.4065/mcp.2010.0639.
 126. Leinwand JC, Paul B, Chen R, Xu F, Sierra MA, Paluru MM, Nanduri S, Alcantara CG, Shadaloey SA, Yang F, Adam SA, Li Q, Bandel M, Gakhal I, Appiah L, Guo Y, Vardhan M, Flaminio Z, Grodman ER, Mermelstein A, Wang W, Diskin B, Aykut B, Khan M, Werba G, Pushalkar S, McKinstry M, Kluger Z, Park JJ, Hsieh B, Dancel-Manning K, Liang FX, Park JS, Saxena A, Li X, Theise ND, Saxena D, Miller G. Intrahepatic microbes govern liver immunity by programming NKT cells. *J Clin Invest*. 2022 Apr 15;132(8):e151725. doi: 10.1172/JCI151725.
 127. Lewis S, Dyvorne H, Cui Y, Taouli B. Diffusion-weighted imaging of the liver: techniques and applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2014 Aug;22(3):373-95. doi: 10.1016/j.mric.2014.04.009.
 128. Lewis S, Besa C, Wagner M, Jhaveri K, Kihira S, Zhu H, Sadoughi N, Fischer S, Srivastava A, Yee E, Morteale K, Babb J, Thung S, Taouli B. Prediction of the histopathologic findings of intrahepatic cholangiocarcinoma: qualitative and quantitative assessment of diffusion-weighted imaging. *Eur Radiol*. 2018 May;28(5):2047-2057. doi: 10.1007/s00330-017-5156-6.
 129. Li B, Qin Y, Qiu Z, Ji J, Jiang X. A cohort study of hepatectomy-related complications and prediction model for postoperative liver failure after major liver

- resection in 1,441 patients without obstructive jaundice. *Ann Transl Med.* 2021 Feb;9(4):305. doi: 10.21037/atm-20-5472.
130. Li R, Mao Z, Ye X, Zuo T. Human Gut **Microbiome** and Liver Diseases: From Correlation to Causation. *Microorganisms.* 2021 May 8;9(5):1017. doi: 10.3390/microorganisms9051017.
 131. Liang B, Dai M, Zou Z. Safety and efficacy of antibiotic prophylaxis in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 May;31(5):921-8. doi: 10.1111/jgh.13246.
 132. Lichtenstein GR. Rifaximin: recent advances in gastroenterology and hepatology. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2007 Jun;3(6):474-83.
 133. Lomovtseva KH. Differential diagnostics of liver masses of solid structure: the role of diffusion-weighted images and hepatospecific contrast agents [dissertation]. National Medical Research Centre of Radiology. Obninsk. 2019.
 134. Łukasiewicz K, Fol M. Microorganisms in the Treatment of Cancer: Advantages and Limitations. *J Immunol Res.* 2018 Feb 27;2018:2397808. doi: 10.1155/2018/2397808.
 135. Lynch JP 3rd, Clark NM, Zhanel GG. Infections Due to *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex: Escalation of Antimicrobial Resistance and Evolving Treatment Options. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022 Feb;43(1):97-124. doi: 10.1055/s-0041-1741019.
 136. Ma Y, Tan B, Wang S, Ren C, Zhang J, Gao Y. Influencing factors and predictive model of postoperative infection in patients with primary hepatic carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2023 Apr 12;23(1):123. doi: 10.1186/s12876-023-02713-7.
 137. Makino K, Ishii T, Yoh T, Ogiso S, Fukumitsu K, Seo S, Taura K, Hatano E. The usefulness of preoperative bile cultures for hepatectomy with biliary reconstruction. *Heliyon.* 2022 Dec 10;8(12):e12226. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e12226.
 138. Maksimova P.E., Golubinskaya E.P., Seferov B.D., Zyablitskaya E.Yu. Colorectal cancer: epidemiology, carcinogenesis, molecular subtypes and cellular

- mechanisms of therapy resistance (analytical review). *Koloproktologia*. 2023;22(2):160-171. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-160-171>
139. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens*. 2021 Oct 12;10(10):1310. doi: 10.3390/pathogens10101310.
 140. Martin J, Petrillo A, Smyth EC, Shaida N, Khwaja S, Cheow HK, Duckworth A, Heister P, Praseedom R, Jah A, Balakrishnan A, Harper S, Liao S, Kosmoliaptsis V, Huguet E. Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. *World J Clin Oncol*. 2020 Oct 24;11(10):761-808. doi: 10.5306/wjco.v11.i10.761.
 141. Memeo R, de Blasi V, Adam R, Goéré D, Laurent A, de'Angelis N, Piardi T, Lermite E, Herrero A, Navarro F, Sa Cunha A, Pessaux P; French colorectal liver metastases working group - Association Française de Chirurgie (AFC). Postoperative Infectious Complications Impact Long-Term Survival in Patients Who Underwent Hepatectomies for Colorectal Liver Metastases: a Propensity Score Matching Analysis. *J Gastrointest Surg*. 2018 Dec;22(12):2045-2054. doi: 10.1007/s11605-018-3854-2.
 142. Menon G, Garikipati SC, Roy P. Cholangiocarcinoma. [Updated 2024 May 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560708/>
 143. Mikami K, Watanabe N, Tochio T, Kimoto K, Akama F, Yamamoto K. Impact of Gut Microbiota on Host Aggression: Potential Applications for Therapeutic Interventions Early in Development. *Microorganisms*. 2023; 11(4):1008. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11041008>.
 144. Miller WR, Arias CA. **ESKAPE** pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. *Nat Rev Microbiol*. 2024 Jun 3. doi: 10.1038/s41579-024-01054-w.
 145. Mills R. Self-diffusion in normal and heavy water in the range 1-45.deg. *The Journal of Physical Chemistry*. 1973; 77(5): 685–688. doi:10.1021/j100624a025

146. Miranda J, Horvat N, Fonseca GM, Araujo-Filho JAB, Fernandes MC, Charbel C, Chakraborty J, Coelho FF, Nomura CH, Herman P. Current status and future perspectives of radiomics in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2023 Jan 7;29(1):43-60. doi: 10.3748/wjg.v29.i1.43.
147. Mitchell J. *Streptococcus mitis*: walking the line between commensalism and pathogenesis. *Mol Oral Microbiol*. 2011 Apr;26(2):89-98. doi: 10.1111/j.2041-1014.2010.00601.x.
148. Miutescu B, Vuletic D, Burciu C, Turcu-Stiolica A, Bende F, Rațiu I, Moga T, Sabuni O, Anjary A, Dalati S, Ungureanu BS, Gadour E, Horhat FG, Popescu A. Identification of Microbial Species and Analysis of Antimicrobial Resistance Patterns in Acute Cholangitis Patients with Malignant and Benign Biliary Obstructions: A Comparative Study. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Apr 6;59(4):721. doi:10.3390/medicina59040721.
149. Moreno Elola-Olaso A, Davenport DL, Hundley JC, Daily MF, Gedaly R. Predictors of surgical site infection after liver resection: a multicentre analysis using National Surgical Quality Improvement Program data. *HPB (Oxford)*. 2012 Feb;14(2):136-41. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00417.x.
150. Mu XM, Wang W, Wu FY, Jiang YY, Ma LL, Feng J. Comorbidity in Older Patients Hospitalized with Cancer in Northeast China based on Hospital Discharge Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 31;17(21):8028. doi: 10.3390/ijerph17218028.
151. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front Microbiol*. 2019 Apr 1;10:539. doi: 10.3389/fmicb.2019.00539.
152. Murtha-Lemekhova A, Fuchs J, Teroerde M, Chiriac U, Klotz R, Hornuss D, Larmann J, Weigand MA, Hoffmann K. Routine Postoperative Antibiotic Prophylaxis Offers No Benefit after Hepatectomy-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2022 May 12;11(5):649. doi: 10.3390/antibiotics11050649.

153. Myojin Y, Greten TF. The Microbiome and Liver Cancer. *Cancer J*. 2023 Mar-Apr 01;29(2):57-60. doi: 10.1097/PPO.0000000000000646. Микробиом и рак печени
154. Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, Kanai M, Nimura Y. Complications of hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2001 Oct;25(10):1277-83. doi: 10.1007/s00268-001-0110-8.
155. Nalaini F, Shahbazi F, Mousavinezhad SM, Ansari A, Salehi M. Diagnostic accuracy of apparent diffusion coefficient (ADC) value in differentiating malignant from benign solid liver lesions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2021;94(1123):20210059. doi: 10.1259/bjr.20210059.
156. Nanayakkara AK, Boucher HW, Fowler VG Jr, Jezek A, Outtersson K, Greenberg DE. Antibiotic resistance in the patient with cancer: Escalating challenges and paths forward. *CA Cancer J Clin*. 2021 Nov;71(6):488-504. doi: 10.3322/caac.21697.
157. Ng KKC, Chong CCN, Lee KF, Lai PBS, Cheng TKC, Chen HW, Yi B, Huang JW. Asia-Pacific multicentre randomized trial of laparoscopic versus open major hepatectomy for hepatocellular carcinoma (AP-LAPO trial). *BJS Open*. 2023 Jan 6;7(1):zrac166. doi: 10.1093/bjsopen/zrac166.
158. Novick A, Szilard L. Experiments with the Chemostat on spontaneous mutations of bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1950 Dec;36(12):708-19. doi: 10.1073/pnas.36.12.708.
159. O'Donnell JN, Lodise TP. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Imipenem-Relebactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Jul 19;66(7):e0025622. doi: 10.1128/aac.00256-22
160. Okamura K, Tanaka K, Miura T, Nakanishi Y, Noji T, Nakamura T, Tsuchikawa T, Okamura K, Shichinohe T, Hirano S. Randomized controlled trial of perioperative antimicrobial therapy based on the results of preoperative bile cultures in patients undergoing biliary reconstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017 Jul;24(7):382-393. doi: 10.1002/jhbp.453.

161. Olteanu G, Ciucă-Pană MA, Busnatu ȘS, Lupuliasa D, Neacșu SM, Mititelu M, Musuc AM, Ioniță-Mîndrican CB, Boroghină SC. Unraveling the Microbiome-Human Body Axis: A Comprehensive Examination of Therapeutic Strategies, Interactions and Implications. *Int J Mol Sci.* 2024 May 20;25(10):5561. doi: 10.3390/ijms25105561.
162. Olthof PB, Coelen RJ, Wiggers JK, Besselink MG, Busch OR, van Gulik TM. External biliary drainage following major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: impact on development of liver failure and biliary leakage. *HPB (Oxford).* 2016 Apr;18(4):348-53. doi: 10.1016/j.hpb.2015.11.007.
163. Paczosa MK, Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016 Jun 15;80(3):629-61. doi: 10.1128/MMBR.00078-15
164. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, Dzik-Jurasz A, Ross BD, Van Cauteren M, Collins D, Hammoud DA, Rustin GJ, Taouli B, Choyke PL. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia.* 2009;11(2):102-25. doi: 10.1593/neo.81328.
165. Parambath S, Dao A, Kim HY, Zawahir S, Izquierdo AA, Tacconelli E, Govender N, Oladele R, Colombo A, Sorrell T, Ramon-Pardo P, Fusire T, Gigante V, Sati H, Morrissey CO, Alffenaar JW, Beardsley J. *Candida albicans*-A systematic review to inform the World Health Organization Fungal Priority Pathogens List. *Med Mycol.* 2024 Jun 27;62(6):myae045. doi: 10.1093/mmy/myae045. Erratum in: *Med Mycol.* 2024 Aug 2;62(8):myae074. doi: 10.1093/mmy/myae074.
166. Parapini ML, Skipworth JRA, Mah A, Desai S, Chung S, Scudamore CH, Segedi M, Vasilyeva E, Li J, Kim PT. The association between bacterobilia and the risk of postoperative complications following pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2022 Feb;24(2):277-285. doi: 10.1016/j.hpb.2021.06.428.
167. Parhisenko YA, Vorontsov AK, Shestakov AL, Vorontsov KE, Klimshevich AV, Oettinger AP, Bezal'tyntykh AA, Sergeev AV. History of the Hepatic surgery.

- Rus Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2020;9(2):74–84.
168. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, Wong S, Hecht EM, Babb JS, Taouli B. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):812-22. doi: 10.1148/radiol.2463070432.
 169. Park SC, Gillis-Crouch GR, Cox HL, Donohue L, Morse R, Vegesana K, Mathers AJ. Consecutive antibiotic shortages highlight discrepancies between microbiology and prescribing practices for intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 May 1;95(5):e01980-20. doi: 10.1128/AAC.01980-20.
 170. Petukhova IN, Dmitrieva NV, Bagirova NS, Grigoryevskaya ZV, Shilnikova II, Varlan GV, Tereshchenko IV. Postoperative infections in cancer patients. *Malignant tumors*. 2016; (4): 48–53. DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-48–53
 171. Pinchera B, Buonomo AR, Schiano Moriello N, Scotto R, Villari R, Gentile I. Update on the Management of Surgical Site Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Nov 11;11(11):1608. doi: 10.3390/antibiotics11111608.
 172. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, Poblador-Plou B, van den Akker M. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2014 Mar;67(3):254-66. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.09.021.
 173. Qin LX, Tang ZY. Hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice: diagnosis, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol*. 2003 Mar;9(3):385-91. doi: 10.3748/wjg.v9.i3.385.
 174. Qu WF, Zhou PY, Liu WR, Tian MX, Jin L, Jiang XF, Wang H, Tao CY, Fang Y, Zhou YF, Song SS, Ding ZB, Peng YF, Dai Z, Qiu SJ, Zhou J, Fan J, Tang Z, Shi YH. Age-adjusted Charlson Comorbidity Index predicts survival in intrahepatic cholangiocarcinoma patients after curative resection. *Ann Transl Med* 2020;8(7):487. doi: 10.21037/atm.2020.03.23
 175. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open*. 2021 Apr 1;4(4):e214708. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4708.

176. Ramírez-Arbeláez JA, Arroyave-Zuluaga RL, Barrera-Lozano LM, Hurtado V, González-Arroyave D, Ardila CM. Relationship between Intraoperative Bile Culture Outcomes and Subsequent Postoperative Infectious Complications: A Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2024 May 20;2024:3930130. doi: 10.1155/2024/3930130.
177. Reddy SK, Barbas AS, Turley RS, Steel JL, Tsung A, Marsh JW, Geller DA, Clary BM. A standard definition of major hepatectomy: resection of four or more liver segments. *HPB (Oxford).* 2011 Jul;13(7):494-502. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00330.x.
178. Ren J, Sun P, Wang M, Zhou W, Liu Z. Insights into the role of *Streptococcus oralis* as an opportunistic pathogen in infectious diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024 Nov 4;14:1480961. doi:10.3389/fcimb.2024.1480961.
179. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no **ESKAPE**. *J Infect Dis.* 2008 Apr 15;197(8):1079-81. doi: 10.1086/533452.
180. Rolston KV. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infect Dis Ther.* 2017 Mar;6(1):69-83. doi: 10.1007/s40121-017-0146-1.
181. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Dec;65(4):414-26. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.08.020.
182. Ruan DY, Lin ZX, Li Y, Jiang N, Li X, Wu DH, Wang TT, Chen J, Lin Q, Wu XY. Poor oncologic outcomes of hepatocellular carcinoma patients with intra-abdominal infection after hepatectomy. *World J Gastroenterol.* 2015 May 14;21(18):5598-606. doi: 10.3748/wjg.v21.i18.5598.
183. Ruiz-Aragón J, Ballester-Téllez M, Gutiérrez-Gutiérrez B, de Cueto M, Rodríguez-Baño J, Pascual Á. Direct bacterial identification from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry: A systematic review and meta-analysis. *Enferm Infecc*

- Microbiol Clin (Engl Ed). 2018 Oct;36(8):484-492. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2017.08.012.
184. Russo E, Taddei A, Ringressi MN, Ricci F, Amedei A. The interplay between the microbiome and the adaptive immune response in cancer development. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016 Jul;9(4):594-605. doi: 10.1177/1756283X16635082.
 185. Ruzzenente A, Alaimo L, Caputo M, Conci S, Campagnaro T, De Bellis M, Bagante F, Pedrazzani C, Guglielmi A. Infectious complications after surgery for perihilar cholangiocarcinoma: A single Western center experience. *Surgery*. 2022 Sep;172(3):813-820. doi: 10.1016/j.surg.2022.04.028.
 186. Sadchikov DV, Prigorodov MV, Vartanjan TS. Perioperative complications in patients with high anaesthetic and operating risk (review, part II). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012; 8(1):51–57.
 187. Saleh GA, Razek AAKA, El-Serougy LG, Shabana W, El-Wahab RA. The value of the apparent diffusion coefficient value in the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018. *Pol J Radiol*. 2022;87:e43-e50. doi: 10.5114/pjr.2022.113193.
 188. Sartelli M, Coccolini F, Carrieri A, Labricciosa FM, Cicuttin E, Catena F. The "Torment" of Surgical Antibiotic Prophylaxis among Surgeons. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Nov 6;10(11):1357. doi: 10.3390/antibiotics10111357.
 189. Sartelli M, Boermeester MA, Cainzos M, Coccolini F, de Jonge SW, Rasa K, Dellinger EP, McNamara DA, Fry DE, Cui Y, Delibegovic S, Demetrashvili Z, De Simone B, Gkiokas G, Hardcastle TC, Itani KMF, Isik A, Labricciosa FM, Lohsiriwat V, Marwah S, Pintar T, Rickard J, Shelat VG, Catena F, Barie PS. Six Long-Standing Questions about Antibiotic Prophylaxis in Surgery. *Antibiotics (Basel)*. 2023 May 15;12(5):908. doi: 10.3390/antibiotics12050908.
 190. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ; Edinburgh Liver Surgery and Transplantation Experimental Research Group (eLISTER). The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*. 2005 Feb;54(2):289-96. doi: 10.1136/gut.2004.046524.

191. Schmeel FC, Simon B, Luetkens JA, Träber F, Meyer C, Schmeel LC, Sabet A, Ezziddin S, Schild HH, Hadizadeh DR. Prognostic value of pretreatment diffusion-weighted magnetic resonance imaging for outcome prediction of colorectal cancer liver metastases undergoing 90Y-microsphere radioembolization. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Aug;143(8):1531-1541. doi: 10.1007/s00432-017-2395-5.
192. Schnabl B. The Microbiome and the Liver. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014 Aug;10(8):519-521. PMID: 28845144; PMCID: PMC5566188.
193. Schneider J, Hapfelmeier A, Fremd J, Schenk P, Obermeier A, Burgkart R, Forkl S, Feihl S, Wantia N, Neu B, Bajbouj M, von Delius S, Schmid RM, Algül H, Weber A. Biliary endoprosthesis: a prospective analysis of bacterial colonization and risk factors for sludge formation. *PLoS One*. 2014 Oct 14;9(10):e110112. doi: 10.1371/journal.pone.0110112.
194. Schwarz C, Fitschek F, Bar-Or D, Klaus DA, Tudor B, Fleischmann E, Roth G, Tamandl D, Wekerle T, Gnant M, Bodingbauer M, Kaczirek K. Inflammatory response and oxidative stress during liver resection. *PLoS One*. 2017 Oct 18;12(10):e0185685. doi: 10.1371/journal.pone.0185685.
195. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016 Aug 19;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533
196. Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Straussman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R. The microbiome and human cancer. *Science*. 2021 Mar 26;371(6536):eabc4552. doi: 10.1126/science.abc4552.
197. Shah SH, Liu H, Khan M, Muhammad R, Qadeer A, Fouad D, Chen CC. Exploration of *Klebsiella aerogenes* derived secondary metabolites and their antibacterial activities against multidrug-resistant bacteria. *PLoS One*. 2024 Sep 16;19(9):e0300979. doi: 10.1371/journal.pone.0300979.
198. Shariati A, Arshadi M, Khosrojerdi MA, Abedinzadeh M, Ganjalishahi M, Maleki A, Heidary M, Khoshnood S. The resistance mechanisms of bacteria against ciprofloxacin and new approaches for enhancing the efficacy of this antibiotic. *Front Public Health*. 2022 Dec 21;10:1025633. doi: 10.3389/fpubh.2022.1025633.

199. Shelke A, Priya P, Mishra S, Chauhan R, Murti K, Ravichandiran V, Dhingra S. Investigation of antimicrobial susceptibility patterns, risk factors and their impact on mortality in cancer patients at a tertiary care cancer hospital- A prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2024 Jun 26;23(1):59. doi: 10.1186/s12941-024-00703-5.
200. Shen J, Ni Z, Qian Y, Wang B, Zheng S. Clinical prediction score for superficial surgical site infections: Real-life data from a retrospective single-centre analysis of 812 hepatectomies. *Int Wound J*. 2020 Feb;17(1):16-20. doi: 10.1111/iwj.13209.
201. Shinkawa H, Tanaka S, Takemura S, Amano R, Kimura K, Nishioka T, Ito T, Miyazaki T, Ishihara A, Kubo S. Giving short-term prophylactic antibiotics in patients undergoing open and laparoscopic hepatic resection. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019 May 30;3(5):506-514. doi: 10.1002/ags3.12267.
202. Shirata C, Hasegawa K, Kokudo T, Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, Sakamoto Y, Makuuchi M, Kokudo N. Surgical Site Infection after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Dig Surg*. 2018;35(3):204-211. doi: 10.1159/000477777.
203. Siedentop B, Kachalov VN, Witzany C, Egger M, Kouyos RD, Bonhoeffer S. The effect of combining antibiotics on resistance: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Preprint]. 2024 Jun 28:2023.07.10.23292374. doi: 10.1101/2023.07.10.23292374.
204. Sionov RV, Steinberg D. Targeting the Holy Triangle of Quorum Sensing, Biofilm Formation, and Antibiotic Resistance in Pathogenic Bacteria. *Microorganisms*. 2022 Jun 16;10(6):1239. doi: 10.3390/microorganisms10061239.
205. Skusa C, Skusa R, Wohlfarth M, Warnke P, Podbielski A, Bath K, Groß J, Schafmayer C, Frickmann H, Weber MA, Hahn A, Meinel FG. Imaging and Clinical Parameters for Distinction between Infected and Non-Infected Fluid Collections in CT: Prospective Study Using Extended Microbiological Approach. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Feb 14;12(2):493. doi: 10.3390/diagnostics12020493.
206. Sobeh T, Inbar Y, Apter S, Soffer S, Anteby R, Kraus M, Konen E, Klang E. Diffusion-weighted MRI for predicting and assessing treatment response of liver

- metastases from CRC - A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2023 Jun;163:110810. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.110810.
207. Soltani R, Khalili H, Shafiee F. Double-disk synergy test for detection of synergistic effect between antibiotics against nosocomial strains of staphylococcus aureus. *J Res Pharm Pract*. 2012 Jul;1(1):21-4. doi: 10.4103/2279-042X.99673.
 208. Soni J, Sinha S, Pandey R. Understanding bacterial pathogenicity: a closer look at the journey of harmful microbes. *Front Microbiol*. 2024 Feb 20;15:1370818. doi: 10.3389/fmicb.2024.1370818.
 209. Song Y, Lau HC, Zhang X, Yu J. Bile acids, gut microbiota, and therapeutic insights in hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Med*. 2023 Dec 23;21(2):144–62. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0394.
 210. Sopirala MM, Mangino JE, Gebreyes WA, Biller B, Bannerman T, Balada-Llasat JM, Pancholi P. Synergy testing by Etest, microdilution checkerboard, and time-kill methods for pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 Nov;54(11):4678-83. doi: 10.1128/AAC.00497-10.
 211. Steccanella F, Amoretti P, Barbieri MR, Bellomo F, Puzziello A. Antibiotic Prophylaxis for Hepato-Biliopancreatic Surgery-A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Feb 1;11(2):194. doi: 10.3390/antibiotics11020194.
 212. Strohäker J, Bareiß S, Nadalin S, Königsrainer A, Ladurner R, Meier A. The Prevalence and Clinical Significance of Anaerobic Bacteria in Major Liver Resection. *Antibiotics*. 2021; 10(2):139. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020139>
 213. Sugawara G, Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, Yamaguchi J, Mizuno T, Onoe S, Watanabe N, Nagino M. Postoperative infectious complications caused by multidrug-resistant pathogens in patients undergoing major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection. *Surgery*. 2020 Jun;167(6):950-956. doi: 10.1016/j.surg.2020.02.015.
 214. Sweigert PJ, Ramia JM, Villodre C, Carbonell-Morote S, De-la-Plaza R, Serradilla M, Pawlik TM. Textbook Outcomes in Liver Surgery: a Systematic

- Review. *J Gastrointest Surg.* 2023 Jun;27(6):1277-1289. doi: 10.1007/s11605-023-05673-1.
215. Tang H, Lu W, Yang Z, Jiang K, Chen Y, Lu S, Dong J. Risk factors and long-term outcome for postoperative intra-abdominal infection after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2017 Apr;96(17):e6795. doi: 10.1097/MD.00000000000006795.
 216. Tang Z, Yang Y, Zhao Z, Wei K, Meng W, Li X. The clinicopathological factors associated with prognosis of patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Aug;97(34):e11999. doi: 10.1097/MD.00000000000011999.
 217. Tereshchenko IV, Grigoryevskaya ZV, Petukhova IN, Bagirova NS, Vinnikova VD, Vershinskaya VA, Dmitrieva NV. Infectious complications caused by non-sporeforming anaerobic bacteria in cancer patients. Relevance of the problem. *Siberian Journal of Oncology.* 2020; 19(4): 146–151. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-146-151.
 218. Ternovoy NK, Kolotilov NN, Tuz EV, Drobotun OV, Ulyanchich NV. Measured tumor diffusion coefficient (review and own data). *RDRT.* 2018; (3) :70-6. <https://rdrt.com.ua/index.php/journal/article/view/235>
 219. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017 May 16;474(11):1823-1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.
 220. Timerbulatov VM, Timerbulatov ShV, Timerbulatov MV. Classification of surgical complications. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2018;9:61-65. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201809162>
 221. Torella JP, Chait R, Kishony R. Optimal drug synergy in antimicrobial treatments. *PLoS Comput Biol.* 2010 Jun 3;6(6):e1000796. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000796. Erratum in: *PLoS Comput Biol.* 2010;6(7). doi: 10.1371/annotation/2505c54a-329b-4553-ad82-cb4b38100ffa. Erratum in: *PLoS Comput Biol.* 2010;6(7). doi: 10.1371/annotation/4117feb8-90b6-474f-aba8-0da4aa4b7c21.

222. Torumkuney D, Pertseva T, Bratus E, Dziublik A, Yachnyk V, Liskova A, Sopko O, Malynovska K, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Ukraine and the Slovak Republic. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Apr 1;73(suppl_5):v28-v35. doi: 10.1093/jac/dky069. Erratum in: *J Antimicrob Chemother.* 2018 Aug 1;73(8):2276. doi: 10.1093/jac/dky220.
223. Torumkuney D, Bratus E, Yuvko O, Pertseva T, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2016-17 in Ukraine: data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Apr 1;75(Suppl 1):i100-i111. doi: 10.1093/jac/dkaa087.
224. Treska V, Fichtl J, Bruha J, Liska V, Kormunda S, Finek J. Liver Resections for Colorectal Metastases in Patients Aged Over 75 Years. *Anticancer Res.* 2017 Mar;37(3):1529-1533. doi: 10.21873/anticancer.11481.
225. Ulrich N, Gastmeier P, Vonberg RP. Effectiveness of healthcare worker screening in hospital outbreaks with gram-negative pathogens: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:36. doi: 10.1186/s13756-018-0330-4
226. Valenza G. Multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien auf der Intensivstation: Epidemiologie, Prävention und Therapieoptionen [Multidrug-resistant gram-negative rods in the intensive care unit: Epidemiology, prevention and treatment options]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2019 Apr;114(3):263-275.
227. Vierra M, Rouhani Ravari M, Soleymani Sardoo F, Shogan BD. Tailored Pre-Operative Antibiotic Prophylaxis to Prevent Post-Operative Surgical Site Infections in General Surgery. *Antibiotics.* 2024; 13(1):99. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13010099>
228. Waisberg DR, Pinheiro RS, Nacif LS, Rocha-Santos V, Martino RB, Arantes RM, Ducatti L, Lai Q, Andraus W, D'Albuquerque LC. Resection for intrahepatic cholangiocellular cancer: new advances. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018 Sep 12;3:60. doi:10.21037/tgh.2018.08.03.
229. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Abu Hilal M, Berardi G, Ciria R, Abe Y, Aoki T, Asbun HJ, Chan ACY, Chanwat R, Chen KH, Chen Y, Cheung TT, Fuks D,

- Gotohda N, Han HS, Hasegawa K, Hatano E, Honda G, Itano O, Iwashita Y, Kaneko H, Kato Y, Kim JH, Liu R, López-Ben S, Morimoto M, Monden K, Rotellar F, Sakamoto Y, Sugioka A, Yoshiizumi T, Akahoshi K, Alconchel F, Ariizumi S, Benedetti Cacciaguerra A, Durán M, Garcia Vazquez A, Golse N, Miyasaka Y, Mori Y, Ogiso S, Shirata C, Tomassini F, Urade T, Wakabayashi T, Nishino H, Hibi T, Kokudo N, Ohtsuka M, Ban D, Nagakawa Y, Ohtsuka T, Tanabe M, Nakamura M, Tsuchida A, Yamamoto M. The Tokyo 2020 terminology of liver anatomy and resections: Updates of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022 Jan;29(1):6-15. doi: 10.1002/jhbp.1091.
230. Warshaw AL, Welch JP. Extrahepatic biliary obstruction by metastatic colon carcinoma. *Ann Surg.* 1978 Nov;188(5):593-7. doi: 10.1097/00000658-197811000-00002.
231. Westerman EL. Antibiotic prophylaxis in surgery: historical background, rationale, and relationship to prospective payment. *Am J Infect Control.* 1984;12(6):339–343. doi: 10.1016/0196-6553(84)90007-5
232. Wheatley RC, Kilgour E, Jacobs T, Lamarca A, Hubner RA, Valle JW, McNamara MG. Potential influence of the microbiome environment in patients with biliary tract cancer and implications for therapy. *Br J Cancer.* 2022 Mar;126(5):693-705. doi: 10.1038/s41416-021-01583-8.
233. Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Cieslak KP, Doussot A, van Klaveren D, Allen PJ, Besselink MG, Busch OR, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Gouma DJ, Kingham TP, van Gulik TM, Jarnagin WR. Postoperative Mortality after Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma: Development of a Risk Score and Importance of Biliary Drainage of the Future Liver Remnant. *J Am Coll Surg.* 2016 Aug;223(2):321-331.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.03.035.
234. Worku M, Belay G, Tigabu A. Bacterial profile and antimicrobial susceptibility patterns in cancer patients. *PLoS One.* 2022 Apr 15;17(4):e0266919. doi: 10.1371/journal.pone.0266919.

235. Wu X, Luo G, Dong Z, Zheng W, Jia G. Integrated Pleiotropic Gene Set Unveils Comorbidity Insights across Digestive Cancers and Other Diseases. *Genes (Basel)*. 2024 Apr 10;15(4):478. doi: 10.3390/genes15040478.
236. Xing D, Song W, Gong S, Xu A, Zhai B. Analysis of the Bacterial Spectrum and Key Clinical Factors of Biliary Tract Infection in Patients with Malignant Obstructive Jaundice after PTCD. *Dis Markers*. 2022 Jul 30;2022:1026254. doi: 10.1155/2022/1026254.
237. Xiong JJ, Nunes QM, Huang W, Pathak S, Wei AL, Tan CL, Liu XB. Preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 14;19(46):8731-9. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8731.
238. Yamada S, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Arakawa Y, Saito Y, Yoshikawa M, Miyazaki K, Shimada M. Prognostic prediction of apparent diffusion coefficient obtained by diffusion-weighted MRI in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2020 Jul;27(7):388-395. doi: 10.1002/jhbp.732.
239. Yamada S, Morine Y, Ikemoto T, Saito Y, Teraoku H, Waki Y, Nakasu C, Shimada M. Impact of apparent diffusion coefficient on prognosis of early hepatocellular carcinoma: a case control study. *BMC Surg*. 2023 Jan 11;23(1):6. doi: 10.1186/s12893-022-01892-6.
240. Yang T, Zhang J, Lu JH, Yang GS, Wu MC, Yu WF. Risk factors influencing postoperative outcomes of major hepatic resection of hepatocellular carcinoma for patients with underlying liver diseases. *World J Surg*. 2011 Sep;35(9):2073-82. doi: 10.1007/s00268-011-1161-0.
241. Ye C, Dong C, Lin Y, Shi H, Zhou W. Interplay between the Human Microbiome and Biliary Tract Cancer: Implications for Pathogenesis and Therapy. *Microorganisms*. 2023 Oct 20;11(10):2598. doi: 10.3390/microorganisms11102598.
242. Yoshikawa M, Morine Y, Yamada S, Miyazaki K, Tokuda K, Saito Y, Arakawa Y, Ikemoto T, Imura S, Shimada M. Prognostic prediction of resectable colorectal liver metastasis using the apparent diffusion coefficient from diffusion-weighted

- magnetic resonance imaging. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020 Oct 5;5(2):252-258. doi: 10.1002/ags3.12404.
243. Yu ZH, Du MM, Zhang X, Suo JJ, Zeng T, Xie XL, Xiao W, Lu QB, Liu YX, Yao HW. The impact of preoperative biliary drainage on postoperative healthcare-associated infections and clinical outcomes following pancreaticoduodenectomy: a ten-year retrospective analysis. *BMC Infect Dis*. 2024 Mar 28;24(1):361. doi: 10.1186/s12879-024-09246-8.
 244. Yuan Y, Wang J, Zhang J, Ma B, Gao S, Li Y, Wang S, Wang B, Zhang Q, Jing N. Evaluation of an optimized method to directly identify bacteria from positive blood cultures using MALDI-TOF mass spectrometry. *J Clin Lab Anal*. 2020 Apr;34(4):e23119. doi: 10.1002/jcla.23119.
 245. Zagainov VE, Ruina OV, Zarechnova NV, Kuchin DM, Kiselev NM, Naraliev NU, Mukhanzaev ShKh. Infectious complications after elective surgeries on the liver and pancreas. *Annals of HPB surgery*. 2023; 28 (4): 71–80. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-4-71-80>.
 246. Zane KE, Cloyd JM, Mumtaz KS, Wadhwa V, Makary MS. Metastatic disease to the liver: Locoregional therapy strategies and outcomes. *World J Clin Oncol*. 2021 Sep 24;12(9):725-745. doi: 10.5306/wjco.v12.i9.725.
 247. Zembower TR. Epidemiology of infections in cancer patients. *Cancer Treat Res*. 2014;161:43-89. doi: 10.1007/978-3-319-04220-6_2.
 248. Zhang XF, Beal EW, Merath K, Ethun CG, Salem A, Weber SM, Tran T, Poultides G, Son AY, Hatzaras I, Jin L, Fields RC, Weiss M, Scoggins C, Martin RCG, Isom CA, Idrees K, Mogal HD, Shen P, Maithel SK, Schmidt CR, Pawlik TM. Oncologic effects of preoperative biliary drainage in resectable hilar cholangiocarcinoma: Percutaneous biliary drainage has no adverse effects on survival. *J Surg Oncol*. 2018 May;117(6):1267-1277. doi: 10.1002/jso.24945.
 249. Zhang C, Xiao S, Shi L, Xue Y, Zheng X, Dong F, Zhang J, Xue B, Lin H, Ouyang P. Urban-Rural Differences in Patterns and Associated Factors of Multimorbidity Among Older Adults in China: A Cross-Sectional Study Based on

- Apriori Algorithm and Multinomial Logistic Regression. *Front Public Health*. 2021 Aug 30;9:707062. doi: 10.3389/fpubh.2021.707062.
250. Zhang Y, Li X, Zhang X, Huang T, Guo H, Xie X, Zhang C, Xu M. Analysis of Infectious Complications after Thermal Ablation of Hepatocellular Carcinoma and the Impact on Long-Term Survival. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 23;14(21):5198. doi: 10.3390/cancers14215198.
 251. Zhao C, Liu S, Bai X, Song J, Fan Q, Chen J. A Retrospective Study on Bile Culture and Antibiotic Susceptibility Patterns of Patients with Biliary Tract Infections. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Apr 13;2022:9255444. doi: 10.1155/2022/9255444.
 252. Zheng X, Lu J, Zhang H, Yuwen Q. Apparent diffusion coefficient is a good marker in predicting the prognosis in colorectal cancer liver metastases: a diagnostic study. *J Gastrointest Oncol*. 2022 Oct;13(5):2375-2381. doi: 10.21037/jgo-22-861.
 253. Zhu L, Wang F, Chen X, Dong Q, Xia N, Chen J, Li Z, Zhu C. Machine learning-based radiomics analysis of preoperative functional liver reserve with MRI and CT image. *BMC Med Imaging*. 2023 Jul 17;23(1):94. doi: 10.1186/s12880-023-01050-1.
 254. Ziryaynov SK, Baibulatova EA. Rifaximin-alpha and other crystalline forms of rifaximin: Are there any differences? *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020; 65 (7-8): 52-62. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-52-62>.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Романюк В.П., Котенко О.Г., Соловйова Г.А. Спектр збудників та їхня резистентність у пацієнтів зі злоякісними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів із біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки. *Zaporozhye Medical Journal*. 2024;26(5):397-402. *(Аспірантом було сформовано ідею та дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та обробку результатів, виконано статистичний аналіз з подальшим узагальненням результатів та написанням статті).*
2. Романюк, В., Котенко, О., Соловйова, Г. (2024). Інфекції та спектр збудників у пацієнтів зі злоякісними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки. *Сімейна Медицина. Європейські практики*, (4), 23–29. *(Аспірантом було сформовано ідею та дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та обробку результатів, виконано статистичний аналіз з подальшим узагальненням результатів та написанням статті).*
3. Романюк, В., Соловйова, Г. (2024). Вплив коморбідності на інфекційні ускладнення та антибіотикорезистентність збудників після великих резекцій печінки на тлі біліарної обструкції. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (4), 57–62. *(Аспірантом було сформовано ідею та дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та обробку результатів, виконано статистичний аналіз з подальшим узагальненням результатів та написанням статті).*
4. Романюк В.П, Мацієвський Т.Є. Інформативність дифузійно-зваженої МРТ при обстеженні хворих з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки. *Radiation diagnostics, radiation therapy*. 2024; 15(1): 43-51. *(Аспірантом було сформовано ідею та дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та обробку результатів, виконано статистичний аналіз з подальшим узагальненням результатів та написанням статті).*

5. 1. Романюк В.П., парій В.Д., Бабенко І .Б. Сучасні підходи до зменшення резистентності до антибактеріальних препаратів у пацієнтів після обширних резекцій печінки. Український науково-медичний журнал. 2024, 3, 148.
(Здобувач здійснив відбір пацієнтів, статистично проаналізував одержані дані, узагальнив та сформулював висновки, підготував тези до друку).

ДОДАТОК Б

Праці апробаційного характеру

1. Науково-практична конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів(Київ, 17 вересня 2024 р.) – *усна доповідь та публікація тез*
2. Романюк В.П. Доповідь на національному терапевтичному конгресі з міжнародною участю «АІМ 2025», Київ , 23-25 квітня 2025 року – *усна доповідь.*