

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ЛЕВЧЕНКО ЛЮДМИЛА ВІКТОРІВНА**

**УДК 616.36-008.5-02:616-006]-06:616.361-002]-089**

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОБҐРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ  
З ОБТУРАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ ПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ,  
УСКЛАДНЕНОЮ ХОЛАНГІТОМ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подается на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання, ідей результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Л.В. Левченко

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник

**Дронов Олексій Іванович**

Доктор медичних наук, професор

Київ-2022

## АНОТАЦІЯ

*Левченко Л.В.* Обґрунтування тактики хірургічного лікування пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу, ускладненою холангітом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я») – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2022.

Дисертацію присвячено вивченню впливу передопераційної біліарної декомпресії (ПБД) у пацієнтів з обтураційною жовтяницею (ОЖ) пухлинного генезу, ускладненою холангітом на перебіг захворювання, розвиток післяопераційних (ПО) ускладнень, ефективність та прогноз лікування.

Основа роботи – аналіз клінічного матеріалу результатів лікування 136 пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу (ОЖПГ), які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Київському міському центрі хірургії захворювань печінки, підшлункової залози та жовчних шляхів імені В.С. Земскова на базі КНП «Київської міської клінічної лікарні №10», клінічна база кафедри загальної хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за період з 2016–2022 рік.

При виконанні роботи використовувалися наступні методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні, бактеріологічні, статистичні.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: ОЖПГ (локалізація – підшлункова залоза (ПЗ), дванадцятипала кишка (ДПК), великий дуоденальний сосочок (ВСДПК), дистальний відділ загальної жовчної протоки (ЗЖП), морфологічна верифікація первинної пухлини, резектабельність первинної пухлини, вік пацієнтів старше 18 років, згода пацієнта на участь у дослідженні та подальшому амбулаторному моніторингу.

Критерії не включення: виконання будь-яких інвазивних втручань на жовчовивідних шляхах з приводу основного захворювання до госпіталізації;

функціональний стан пацієнта, оцінений у 4-5 балів за шкалою ECOG; клас V-VI ризику оперативних втручань за класифікацією ASA; IV клінічна група онкологічних пацієнтів; наявність гострої хірургічної патології, не пов'язаної з основним захворюванням; декомпенсована коморбідна патологія; діагностований вірусний гепатит на момент госпіталізації; аутоімунні захворювання печінки; асцит; ускладнення, безпосередньо пов'язані з виконанням біліарної декомпресії.

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

Проведено ретроспективний та проспективний аналіз результатів лікування 136 пацієнтів з ОЖПГ панкреатобілярної зони (ПБЗ). Усі пацієнти, які увійшли у когорту дослідження були розділені на дві групи, що були співставними за віком ( $p=0,6$ ), статтю ( $p=0,06$ ), ІМТ ( $p=0,4$ ), супутньою патологією ( $p=0,08$ ), ступенем операційного ризику (ASA II,  $p=0,7$ ; ASA III,  $p=0,06$ ; ASA IV,  $p=0,06$ ), нозологією та об'ємом радикального оперативного втручання і відрізнялися лише наявною чи відсутньою передопераційною біліарною декомпресією (ПБД). Група А – 84 пацієнти, яким була виконана ПБД, з них – 56 (66,7 %) пацієнтам було проведено ендобіліарне стентування (ЕБС), 28 (33,3 %) – черезшкірна черезпечінкова холангіостомія (ЧЧХС); до групи В входило 52 пацієнти, яким біліарну декомпресію не виконували. Наявність супутньої патології виявлено у 69 пацієнтів (50,7 %). Передопераційний висхідний холангіт (ПВХ) діагностовано у всіх пацієнтів групи А – у 48 пацієнтів (57,1 %) – I ступеню тяжкості, у 36 пацієнтів (42,9 %) – II ступеню тяжкості; у групі В – холангіт I ступеню виявлено у 21 пацієнта (40,4 %), у решти 31 пацієнта (59,6 %) спостерігалися прояви холестазу, що статистично не відрізняло дві групи пацієнтів за наявністю холангіту I ступеню,  $p=0,09$ ; відмінністю визначено холангіт II ступеню,  $p=0,001$ . Різниця між групами спостерігалася і за діагностованою печінковою недостатністю (ПН) та білковосинтетичною дисфункцією печінки. У всіх пацієнтів групи А було встановлено ПН: середнього ступеня тяжкості – у 52 (61,9 %) пацієнтів, тяжкого – у 32 (38,1 %) пацієнтів. У 8 (15,4 %) з 52 пацієнтів групи В було діагностовано ПН: середнього ступеня тяжкості – у 6 (11,5 %) пацієнтів і 2 (3,8 %) пацієнтів – тяжкого

ступеня,  $p < 0,001$ . Порушення білковосинтетичної функції (БСФ) було підтверджено у 48/84 (57,1 %) пацієнтів групи А та у 9/52 (17,3 %) пацієнтів групи В,  $p < 0,001$ . Групи відрізнялися за тривалістю ОЖ до госпіталізації: у пацієнтів групи А вона становила 16 діб (14–26  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), у пацієнтів групи В – 3 доби (2–4  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p = 0,001$ ; тяжкістю ОЖ: гіпербілірубінемія у групі ПБД була 271 мкмоль/л (227–296  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), у групі без ПБД – 76 мкмоль/л (56–90  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p = 0,001$ ; терміном передопераційного періоду після ПБД, що становив 16 діб (13–21  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) у групі А та 5 діб (4–7  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) у групі В,  $p = 0,001$ .

Первинними кінцевими точками дослідження на першому етапі були: видова та таксономічна структура мікрофлори, яку було виділено на передопераційному, інтраопераційному та післяопераційному етапах, визначення факторів, що збільшують ймовірність розвитку антибіотикорезистентних (АБР) мікроорганізмів (МО), виконання експериментального дослідження (*in vitro*) з оцінкою впливу препарату сорбційної дії діоксиду кремнію (ДК) на збудників холангіту.

Другий етап роботи мав за мету визначити вплив ПБД на частоту та характер ранніх післяопераційних (ПО) ускладнень. Провести кореляційний аналіз факторів, що сприяють виникненню ПВХ, оцінити його роль та виявлених інтраопераційних МО жовчі в розвитку ПО ускладнень.

Третій етап передбачав вивчення ролі коефіцієнта С-реактивний протеїн/Преальбумін (СРП/ПА), як додаткового діагностичного маркера ПВХ та його практичне значення у лікуванні пацієнтів з ОЖПГ.

Завданням четвертого етапу було оцінити вплив ПБД на виживаність пацієнтів із резектабельними пухлинами ПБЗ, ускладненими ОЖ. Визначити фактори-ризик, що погіршують ПО прогноз лікування з урахуванням виконання ПБД.

На п'ятому етапі роботи, ґрунтуючись на даних, отриманих на попередніх етапах, було розроблено діагностично-лікувальний алгоритм при ОЖПГ, ускладненою ПВХ, який полягав у дотриманні чітких показів до виконання біліарної декомпресії, виборі її методики, оцінці рангового значення коефіцієнта СРП/ПА, як показника раціональної підготовки пацієнта до радикальної операції.

Для оцінки ефективності лікування пацієнтів додатково обрана когорта з 32 пацієнтів (група С), яким було виконано ПБД та застосовано розроблений алгоритм лікування. У групі С 30 (94 %) пацієнтам виконано ЕБС, 2 (6 %) пацієнтам ЧЧХС, що відрізняло дану групу пацієнтів від групи А,  $p=0,006$ . Відмінність груп також була визначена за терміном біліарної декомпресії до операції : у групі А – медіана становила 16 діб (13–21  $Q_I$ – $Q_{III}$ ), у групі С–12днів (10-14  $Q_I$ – $Q_{III}$ ),  $p<0,001$ .

**I етап дослідження.** Біліарна флора, ідентифікована на етапі ПБД (I етап) була представлена моноінфекцією у 54,8 % пацієнтів та у 45,2 % випадках полі мікробними МО. На інтраопераційному (II етап) та ПО етапах (III етап) лікування переважала мікст флора – 89,3 % та 85,7 % випадків відповідно. У групі А у 40 (47,6 %) пацієнтів виділена інтраопераційно флора, відповідала мікробним ізолятам жовчі, виявленим під час біліарної декомпресії. На III етапі відповідність з мікрофлорою II етапу була представлена у 36 (42,9 %) пацієнтів.

У групі А на етапі ПДБ найбільш часто висівалась *E.coli* (44,5 %), а на інтра- та ПО етапах – *E.coli* (34,1 % та 26,8 %) та *Kl.pneumoniae* (20,8 % та 28,0 %). У групі В моноінфекція була представлена у 96,2 % випадках на інтраопераційному етапі, тоді як у ПО періоді тільки у 42,3 % випадках. Флора, що переважала на II–III етапах групи В була представлена *E.coli* (31,5 % та 29,4 %), *E.faecalis* (18,5 % та 15,3 %), *S.frendii* (16,7 % та 11,8 %).

Порівнюючи дві групи пацієнтів на II етапі відмічалася статистична відмінність за частотою виявлення антибіотикочутливої мікрофлори ( $\chi^2=100,5$ ,  $p<0,001$ ). Тоді як мульти- MDR, полі-XDR та пан-PDR резистентні штами МО виявлялися лише в групі А. На III етапі лікування антибіотикочутливі ізоляти статистично частіше на 42,4 % визначалися в групі В порівняно з групою А ( $\chi^2=54,42$ ,  $p<0,001$ ), однак групи не відрізнялись за частотою MDR мікрофлори ( $\chi^2=4,02$ ,  $p=0,045$ ).

У дослідженні визначено зв'язок між тривалістю ОЖ до госпіталізації > 15 днів та визначенням АБР МО на етапі ПБД (ВШ=4,2 (95% ДІ 1,96- 8,98),  $p<0,001$ , терміном ПБД до операції та розвитком АБР флори; встановлено, що біліарна декомпресія  $\leq 18$  діб знижує ризик розвитку резистентної мікрофлори

(ВШ= 0,71 (95% ДІ 0,61-0,82),  $p<0,001$ ), а термін ПБД > 18 днів підвищує ймовірність її розвитку (метод регресійного аналізу Кокса): при ЕБС: ВР=11,3 (95 % ДІ 3,62-35,1),  $p<0,001$  та холангіостомії: ВР=12,3 (95 % ДІ 5,3- 28,7),  $p<0,001$ .

Результати візуальних спостережень експериментального дослідження (in vitro) свідчили, що присутність 3% ДК у комбінації з АБП зменшує ріст колоній МО стійких до вказаних АБП.

**II етап дослідження.** Лінійний регресійний аналіз показав, що основним фактором-ризиком виникнення ПВХ є тривала ОЖ більше 10 діб ( $R^2=0,264$ ,  $p<0,001$ ). Провівши аналіз частоти та характеру ПО ускладнень встановлено, що виконання ПБД не погіршує ПО прогноз,  $p=0,2$ , проте підвищує ризик розвитку ранової інфекції (РІ) ВР=3,25 (95 % ДІ 1,2-8,9),  $p=0,01$ . Частота даного ускладнення у пацієнтів групи А становила ( $25 \pm 4,7$ ) % проти ( $7,7 \pm 3,7$ ) % пацієнтів групи В,  $p=0,02$ . Виявлено, що методика ЧЧХС збільшує вірогідність інфікування рани на 25 % вище, ніж виконання ЕБС ( $42,9 \pm 7,1$ ) % проти ( $17,1 \pm 5,03$ ) %,  $p=0,03$  та на кожні 4 проліковані випадки спричиняє на одне ускладнення більше (інфікування рани), ніж методика ЕБС (КХПЛ= 4,0 (95 % ДІ 2,2-21,1). Враховуючи статистичну відмінність двох груп пацієнтів за рівнем РІ виконано аналіз впливу факторів-ризиків на даний тип ускладнень.

Кофакторами, що впливають на розвиток інфікування рани при оцінці для кожної окремої факторної ознаки методом логістичної регресії виявлено: АБР мікробна флора на момент біліарної декомпресії ВШ=0,29 (95 % ДІ 0,1- 0,79),  $p=0,02$  та інтраопераційно ВШ=4,86 (95 % ДІ 1,7-13,8),  $p=0,003$ ; ПВХ I ступеню тяжкості ВШ=0,16 (95 % ДІ 0,035-0,7),  $p=0,01$ ; II ступеню тяжкості ВШ=6,3 (95 % ДІ 2,21-18,0),  $p=0,0006$ ; виконання ПБД ВШ=3,13 (95 % ДІ 1,10-8,92),  $p=0,03$ , методом ЧЧХС ВШ=3,19 (95 % ДІ 1,25-8,16),  $p=0,01$ ; відтермінування радикального оперативного лікування > 3 тижнів після декомпресії жовчних шляхів ВШ=0,96 (95 % ДІ 0,93-0,99),  $p=0,04$ ; цукровий діабет (ЦД) ВШ=3,01 (95 % ДІ 1,05-8,63),  $p=0,04$ . При багатофакторному аналізі- основними причинами РІ визначено- ПВХ II ступеню тяжкості ВШ=6,3 (95 % ДІ 2,2-18,0),  $p=0,0006$ , АБР мікрофлора, ідентифікована інтраопераційно ВШ=5,03 (95 % ДІ 1,74-14,6),  $p=0,003$ . Виконаний

аналіз таксономічної структури МО, що сприяли інфікуванню рани показав вплив інтраопераційної XDR-мікрофлори на даний тип ускладнень ВШ=4,75 (95% ДІ 1,38-16,4),  $p=0,013$ .

З'ясовано, що найбільш прогностично несприятливими МО, що збільшували ймовірність розвитку ПО ускладнень були *Ps.auroginosa*, що пов'язана з інфікуванням рани – ВШ=3,47 (95 % ДІ 1,18-10,2),  $p=0,02$  та *E.faecalis*, що підвищував ризик розвитку ПОПН ВШ=8,44 (95 % ДІ 1,97-36,1),  $p=0,006$  та інтраабдомінального абсцесу, ВШ=8,79 (95 % ДІ 1,37-56,5),  $p=0,02$ .

**III етап дослідження.** При оцінці значимості коефіцієнту СРП/ПА у діагностиці ПВХ встановлено його чутливість 89,5 % та специфічність 100 %. Отримані нами результати свідчать, що підвищення значень коефіцієнта СРП/ПА вище референтних залежало від наявності ПВХ ( $R^2=0,94$ ,  $p=0,03$ ). Методом бінарної логістичної регресії підтверджено, що збільшення ступеня тяжкості ПВХ підвищує ймовірність зростання рівня СРП/ПА на момент декомпресії жовчних шляхів на 24 % ( $R^2=0,24$ ,  $p=0,002$ ), а її виконання підвищує вірогідність зниження рівня коефіцієнта на 18 % ( $R^2=0,18$ ,  $p<0,001$ ). Збільшення значення коефіцієнта  $P_{гр.} \geq 0,30$  до ПБД асоціюється з підвищенням ймовірності виникнення інфекційних ускладнень з боку ПО рани на 18,9 % ( $R^2=0,189$ ,  $p=0,005$ ) та ступеню контамінації жовчі на момент декомпресії на 25 % ( $R^2=0,25$ ,  $p=0,002$ ), може мати прогностичний характер для оцінки терміну лікування пацієнтів у ПО періоді у відділенні АРІТ ( $R^2=0,321$ ,  $p<0,001$ ) та стаціонарі ( $R^2=0,309$ ,  $p<0,001$ ), ранньої ПО летальності ( $R^2=0,204$ ,  $p=0,003$ ).

Встановлено, що підвищення значень коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації ( $P_{гр.} \geq 0,30$ ) асоціюється з наявністю ПН ( $R^2=0,607$ ,  $p=0,001$ ) та виникненням білковосинтетичної дисфункції печінки ( $R^2=0,69$ ,  $p<0,001$ ). Також визначено статистично значиму кореляцію між рівнями коефіцієнту СРП/ПА перед оперативним лікуванням та наявністю порушення БСФ печінки ( $R^2=0,228$ ,  $p<0,001$ ), зокрема  $P_{гр.}=0,07$  є граничним значенням коефіцієнту для підтвердження порушення БСФ печінки на момент операції, а також ризику-розвитку інфекційних ПО ускладнень ВШ=2,73 (95% ДІ 1,8-4,2),  $p<0,001$ . Контроль динаміки коефіцієнта,

починаючи з 7-14 добу після біліарної декомпресії, що оцінено при аналізі Фрідмана ( $p=0,03$ ), може вказувати на ефективність передопераційної підготовки та можливість виконання радикального оперативного лікування.

**IV етап дослідження.** Визначено, що ПБД не погіршує результатів виживаності пацієнтів з ОЖПГ порівняно з пацієнтами без декомпресії: медіана п'ятирічної виживаності пацієнтів групи А становила 21 міс, групи В – 23 міс,  $p=0,48$ . Показник п'ятирічної виживаності у групі А становив 16,7 %, у групі В – 17,3 %. При оцінці впливу кожного методу ПБД на виживаність пацієнтів за логарифмічним ранговим критерієм статистично значущої різниці між ними не було виявлено: ЕБС –  $p=0,35$ , ЧЧХС –  $p=0,23$ . Проте визначено, що ПВХ є незалежним фактором, що погіршує виживаність пацієнтів,  $p<0,001$ .

Методом одно та багатофакторного регресійного аналізу Кокса виявлено фактори ризику, що негативно вплинули на прогноз виживаності: гіпербілірубінемія  $>245$  мкмоль/л – ВР=1,2 (95 % ДІ 1,0-1,37),  $p=0,02$ ; тривала, більше 21 доби жовтяниця до моменту госпіталізації – ВР=1,3 (95 % ДІ 1,03-1,48),  $p=0,003$ ; діагностований ПВХ на момент виконання ПБД – ВР=1,4 (95 % ДІ 0,31-6,08),  $p<0,001$ ; відтермінування радикального оперативного лікування після біліарної декомпресії більше 22 діб – ВР=5,27 (95 % ДІ 1,37-20,2),  $p=0,01$ ; наявність ПО ускладнень пов'язаних з інфікованим ПВХ та гострою ПН – ВР=0,8 (95 % ДІ 0,18-3,5),  $p<0,001$ .

**V етап дослідження.** Запропонований алгоритм етапного хірургічного лікування з виконанням ПБД у пацієнтів з ОЖПГ, ускладненою ПВХ, дозволив статистично достовірно зменшити ПО термін лікування пацієнтів у відділенні АРІТ (4 доби (3-5  $Q_I-Q_{III}$ ),  $\min.-2$ ;  $\max.-10$  проти 6 діб (4-9  $Q_I-Q_{III}$ ),  $\min.-2$ ;  $\max.-18$ ),  $p<0,001$  та стаціонарі (12 ліжко-днів (11-17  $Q_I-Q_{III}$ )  $\min.-8$ ;  $\max.-27$  проти 19 ліжко-днів (14-28  $Q_I-Q_{III}$ )  $\min.-6$ ;  $\max.-50$  ліжко-днів)  $p<0,001$ , знизити на 27,7% ризик розвитку АБР мікрофлори жовчі (ВР=0,61 (95 % ДІ 0,4-0,93),  $p=0,013$ ), частоти ПО ускладнень ВР=0,42 (95 % ДІ 0,18-0,99),  $p=0,04$  та РІ ВР= 0,25 (95% ДІ 0,06-1,0),  $p=0,03$ .



Науково обґрунтовано та доведено, що виконання ПБД не погіршує ПО прогноз, враховуючи віддалені результати лікування та частоту ПО ускладнень, проте підвищує ризик інфікування ПО рани. Біліарна флора жовчі, що викликає ПВХ у пацієнтів з ОЖПГ, виявлена первинно під час інтервенційних методів біліарної декомпресії, не є їх ускладненням, а ймовірність її розвитку збільшує тривала ОЖ до моменту ПБД, проте виконання декомпресії жовчних шляхів є фактором ризику виникнення АБР флори, зокрема відтермінування радикального оперативного лікування після ПБД більше 18 діб збільшує ймовірність даного ускладнення. Діагностований ПВХ визначено основною причиною розвитку ПО ускладнень та незалежним фактором-ризиком, що впливає на ПО виживаність пацієнтів. Коефіцієнт СРП/ПА є об'єктивним маркером у діагностиці ПВХ, а динаміка значень показника вказує на ефективність передопераційної підготовки. За результатами дослідження обґрунтована тактика алгоритму етапного хірургічного лікування пацієнтів з ОЖПГ, ускладненою холангітом, дозволила зменшити ПО термін лікування пацієнтів у відділенні АРІТ та стаціонарі, знизити ризик розвитку АБР мікрофлори, частоти ПО ускладнень, зокрема і РІ.

**Ключові слова:** обтураційна жовтяниця пухлинного генезу, передопераційний висхідний холангіт, передопераційна біліарна декомпресія, ендобіліарне стентування, черезшкірна черезпечінкова холангіостомія, мікрофлора, антибіотикорезистентність, післяопераційні ускладнення, ранова інфекція, коефіцієнт С-реактивний протеїн/Преальбумін.

## ABSTRACT

*Levchenko L.V.* Substantiation of the tactics of surgical treatment of patients with malignant obstructive jaundice complicated by cholangitis.- Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the PhD degree in the specialty 222 «Medicine» (22 «Health care») – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2022.

The dissertation deals with the research of preoperative biliary decompression (PBD) impact in patients with malignant obstructive jaundice (MOJ) complicated by

cholangitis at the course of the disease, the development of postoperative (PO) complications, effectiveness and prognosis of the treatment.

The basis of the research is the analysis of the clinical material of the results of the treatment of 136 patients with MOJ, who were hospitalized in Kyiv City Department of surgical treatment of the liver, the pancreas and the bile tract diseases named after V.S. Zemskov based at the Municipal non-financial establishment «Kyiv City Clinical Hospital №10» which is the clinical site for the Department of General Surgery №1 of Bogomolets National Medical University for the period from 2016-2022.

While performing the scientific research, general clinical, laboratory, instrumental, morphological, bacteriological and statistical methods were used.

Inclusion criteria in the study were: MOJ (localization – pancreas, duodenum, papilla Vateri, ductus choledochus, morphological verification of the primary tumor, primary tumor resectability, age of patients older 18 years old, patient consent to participate in the study and further outpatient monitoring.

Non-inclusion criteria: performance of any invasive interventions on the biliary tree due to the underlying disease before hospital admission; the functional patient state estimated at 4-5 points on the ECOG scale; class V-VI of ASA classification operative risk; IV clinical group of oncological patients; the presence of acute surgical pathology unrelated to the main disease; decompensated comorbid pathology; diagnosed viral hepatitis at the time of hospitalization; autoimmune liver diseases; ascites; complications directly related to the performance of biliary decompression.

Exclusion criteria: refusal of the patient from diagnosis and treatment at any stage of the study; death of the patient not related to the underlying disease.

At the first stage, a retrospective-prospective analysis of the treatment results of 136 patients with MOJ was performed. All patients, included in the conducted study, were divided into two groups, which were comparable in nosology and volume of surgical intervention, they differed only according to presence or absence of previous biliary decompression. The group A included 84 patients who underwent PBD, among them – endobiliary stenting (EBS) was performed to 56 (66,7 %) patients, percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) was performed to 28 (33,3 %); PBD wasn't done

to 52 patients of group B. The presence of comorbidity was identified in 69 patients (50,7 %). Preoperative ascending cholangitis (PAC) was diagnosed in all patients of group A, among them: 48 patients (57,1 %) had I degree of severity, 36 patients (42,9 %) had II degree of severity; in group B cholangitis of I degree was found in 21 patients (40,4 %), the rest 31 patients (59,6 %) had only cholestasis, which did not statistically distinguish two groups of patients with cholangitis I degree,  $p=0,09$ ; the difference was determined as cholangitis of II degree,  $p=0,001$  and cholestasis without manifestation of cholangitis,  $p=0,001$ . The groups of patients were representative by the age ( $p=0,6$ ), the sex ( $p=0,06$ ), BMI ( $p = 0,4$ ), the comorbidity ( $p=0,08$ ), the degree of the surgical risk (ASA II,  $p=0,7$ ; ASA III,  $p=0,06$ ; ASA IV,  $p=0,06$ ), the values of CA 19-9 ( $p=0,42$ ). The difference between the groups was determined by diagnosed liver failure (LF) and protein-synthetic liver dysfunction: all patients of group A had LF: moderate LF was diagnosed in 52 (61,9 %) patients, severe one was diagnosed in 32 (38,1 %) patients. 8 (15,4 %) of the 52 patients in group B were diagnosed with hepatic insufficiency: moderate degree was diagnosed in 6 (11,5 %) patients and 2 (3,8 %) patients were diagnosed with severe degree,  $p<0,001$ . Disorders of protein-synthetic function (PSF) were diagnosed in 48/84 (57,1 %) patients of group A and in 9/52 (17,3 %) patients of group B,  $p<0,001$ . Disorders of PSF were diagnosed in 48/84 (57,1 %) patients of group A and in 9/52 (17,3 %) patients of group B,  $p<0,001$ . The groups differed in the duration of MOJ before hospitalization: it was 16 days (14-26  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) in patients of group A and it was statistically and significantly different from the corresponding indicator of patients in group B – 3 days (2-4  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p=0,001$ ; severity of MOJ: the median hyperbilirubinemia in the group with PBD was 271  $\mu\text{mol/l}$  (227-296  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) and it was 76  $\mu\text{mol/l}$  (56-90  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) in the group without PBD,  $p=0,001$ ; the duration of the preoperative period, which was 16 days (13–21  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) in group A and 5 days (4-7  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) in group B,  $p=0,001$ .

The primary end-points of the research at the first stage were the species and taxonomic structure of microflora which was allocated on preoperative, intraoperative and postoperative stages, the determination of factors that increase the likelihood of the development of antibiotic-resistant (ABR) microorganisms (MO), experimental research

with the estimation of the influence of the medication of silicon dioxide's sorption action on the agents of cholangitis.

The second stage of work aimed to determine the impact of PBD on the frequency and nature of early postoperative (PO) complications. To conduct a correlational analysis of the factors contributing to the occurrence of PAC, to evaluate its role and the detected intraoperative MO of bile in the development of PO complications.

The third stage involved studying the value of the C-reactive protein/Prealbumin (CRP/PA) coefficient as an additional diagnostic marker of PAC and its practical value in the treatment of patients with MOJ.

The fourth stage of the research were evaluating the impact of PBD on the survival of patients with resectable tumors complicated by OJ. To determine the risk factors that worsen the prognosis of treatment, taking into account the implementation of PBD.

At the fifth stage of the work, based on the data obtained at the previous stages, a diagnostic and treatment algorithm was developed for MOJ complicated by PAC, which consisted in following clear indications for performing biliary decompression, choosing its technique, evaluating the rank value of the CRP/PA coefficient, as an indicator of the rational preoperative treatment before radical surgery.

In order to assess the effectiveness of treatment of patients, a group of 32 patients (group C) was selected who underwent PBD, and they were applied the implemented treatment algorithm. In group C, 30 (94 %) patients underwent EBS, 2 (6 %) patients PTBD, that distinguished this group of patients from the group A (56 (67 %) patients with EBS and 28 (33 %) patients whom PTBD was performed),  $p=0,006$ .

Also the difference between the groups was observed in the PBD period: the median was 16 days (13-21  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) in the A group and 12 days (10-14  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) in group C,  $p<0,001$ .

**I stage of the research.** The biliary flora, identified at the stage of PBD (stage I), was represented by monoinfection in 54,8 % of patients and in 45,2 % of cases by polymicrobial MO. Mixed flora prevailed in 89,3 % and 85,7 % of cases correspondingly at the while-operative (stage II) and postoperative stages (stage III) of the treatment.

In group A, in 40 (47,6%) patients, intraoperatively isolated flora corresponded to microbial isolates of bile detected during biliary decompression. At the III stage, correspondence with the microflora of the II stage was presented in 36 (42,9%) patients.

Comparing two groups of patients at the II stage, a statistical difference was noted in the frequency of detection of antibiotic-sensitive microflora ( $\chi^2=100,5$ ,  $p<0,001$ ). While multi-MDR, extensively-XDR and pan-PDR resistant strains of MO were detected only in group A. At the III stage of treatment, antibiotic-sensitive isolates were statistically 42,4% more often identified in group B compared to group A ( $\chi^2=54,42$ ,  $p<0,001$ ), however, the groups did not differ in the frequency of MDR microflora ( $\chi^2=4,02$ ,  $p=0,045$ ).

The study determined the relationship between the duration of OJ before hospitalization  $>15$  days and the determination of ABR MO at the stage of PBD (OR=4,2 (95% CI 1,96- 8,98),  $p<0,001$ ), the term of PBD before surgery and the development of ABR flora; it was established that biliary decompression  $\leq 18$  days reduces the risk of developing resistant microflora (OR=0,71 (95% CI 0,61-0,82),  $p<0,001$ ), and the duration of PBD  $> 18$  days increases the probability of its development (regression method Cox analysis): EBS- HR=11,3 (95% CI 3,62-35,1),  $p<0,001$  and PTBD- HR=12,3 (95% CI 5,3-28,7),  $p<0,001$ , which is explained by the contamination of biliary PBD with nosocomial MO strains.

The results of visual observations of the experimental research (in vitro) showed that the presence of 3% silicon dioxide (SD) solution in combination with antibiotics reduces the growth of colonies of MO resistant to these antibiotics species.

**II stage of the research.** Linear regression analysis showed that the main risk factor for PAC is prolonged OJ more than 10 days ( $R^2=0,264$ ,  $p<0,001$ ). On having conducted the analysis of frequency and the nature of PO complications, it was found that performing PBD does not worsen the PO prognosis, taking into consideration the overall structure of PO complications,  $p=0,2$ , but it increases the risk of wound infection (WI),  $p=0,02$ . The incidence of this complication in patients of group A was  $(25 \pm 4,7)$  % comparing to  $(7,7 \pm 3,7)$  % of patients in group B. It was found out that performing biliary decompression increases the risk of WI HR= 3,25 (95% CI 1,2-8,9),  $p=0,01$ . It was found that the technique of PTBD increases the probability of WI by 25 % higher than the

performance of EBS ( $42,9 \pm 7,1$ ) % vs. ( $17,1 \pm 5,03$ ) %,  $p=0,03$  and every 4 treated cases have one complication more (WI) than the method of EBS. Thus, the indicator of the Amount of Patients Treated per case (APT/case) equals 4,0 (95 % CI 2,2-21,1). Taking into consideration the statistical difference between the two groups of patients according the level of WI, an impact analysis of the risk factors on this type of complication.

Cofactors influencing the development of WI in the assessment for each individual factor trait by logistic regression revealed: ABR microbial flora at the time of biliary decompression OR=0,29 (95 % CI 0,1-0,79),  $p=0,02$  and intraoperatively OR=4,86 (95 % CI 1,7-13,8),  $p=0,003$ ; PAC I severity OR=0,16 (95 % CI 0,035-0,7),  $p=0,01$ ; II degree of severity of OR=6,3 (95 % CI 2,21-18,0),  $p=0,0006$ ; performing PBD OR=3,13 (95 % CI 1,10-8,92),  $p=0,03$ , by PTBD method OR=3,19 (95 % CI 1,25-8,16),  $p=0,01$ ; postponement of radical surgical treatment > 3 weeks after PBD OR=0,96 (95 % CI 0,93-0,99),  $p=0,04$ ; diabetes mellitus OR=3,01 (95 % CI 1,05-8,63),  $p=0,04$ .

While performing the multifactorial analysis, the main reasons of WI are defined as PAC of the II degree of severity of OR=6,3 (95 % CI 2,2-18,0),  $p=0,0006$ , the ABR microflora that was identified intraoperatively OR=5,03 (95 % CI 1,74-14,6),  $p=0,003$ .

The analysis of MO taxonomic structure that contributed to WI showed the influence of intraoperative XDR-microflora on this type of complications OR=4,75 (95% CI 1,38-16,4),  $p=0,013$ .

It was found out that the most prognostically unfavorable MO that contributed to the development of PO complications were *Ps.auroginosa*, which is associated with WI– OR= 3,47 (95 % CI 1,18-10,2),  $p=0,02$  and *E.faecalis*, which increased the risk of POPF OR=8,44(95 % CI 1,97-36,1),  $p=0,006$  and intra-abdominal abscess, OR=8,79 (95 % CI 1,37 -56,5),  $p=0,02$ .

**III stage of the research.** On determining the significance of the CRP/PA coefficient in the diagnosis of PAC, its sensitivity was 89,5 % and specificity was 100 %. Obtained results evidence that the increase of the values of the CRP/PA ratio above the reference values depended on the presence of PAC ( $R^2=0,94$ ,  $p=0,03$ ). The method of binary logistic regression confirmed that the augment of the severity of PAC increases the probability of CRP/PA level elevation at the time of drainage by 24 % ( $R^2=0,24$ ,  $p=0,002$ );

at the same time performing biliary decompression increases the probability of a decrease in the coefficient level by 18 % ( $R^2=0,18$ ,  $p<0,001$ ). An increase in the value of the coefficient before PBD is associated with the increase of the probability of the PO infection complication by 18,9 % ( $R^2=0,189$ ,  $p=0,005$ ) and the degree of bile contamination at the time of decompression by 25 % ( $R^2=0,25$ ,  $p=0,002$ ).

It was found out that the level of the coefficient at the time of hospitalization  $P_{\text{value}} \geq 0,30$  can have a prognostic character for assessing the length of patients stay in the ICU in the PO period ( $R^2 =0,321$ ,  $p<0,001$ ), the time of stay in the inpatient department ( $R^2=0,309$ ,  $p<0,001$ ) and early mortality ( $R^2=0,204$ ,  $p=0,003$ ).

It was established that an increase in the values of the CRP/PA coefficient at the time of hospitalization is associated with the presence of LF ( $R^2=0,607$ ,  $p=0,001$ ) and the occurrence of protein synthetic dysfunction of the liver ( $R^2=0,69$ ,  $p<0,001$ ). A statistically significant correlation was also determined between the levels of the CRP/PA coefficient before surgical treatment and the presence of disorder of PSF of the liver ( $R^2=0,228$ ,  $p<0,001$ ), in particular  $P_{\text{value}} =0,07$  is the limit value of the coefficient to confirm a liver PSF at the time of surgery, as well as the risk of the development of infectious PO complications OR= 2,73 (95% CI 1,8-4,2),  $p<0,001$ .

Monitoring the coefficient dynamics, starting from the 7-14<sup>th</sup> day after biliary decompression, as assessed by Friedman's analysis ( $p=0,030$ ), may indicate the effectiveness of preoperative preparation and the possibility of surgical treatment.

**IV stage of the research.** It was determined that PBD does not worsen the survival results of patients with MOJ compared to patients who did not undergo it: the median five-year survival of patients of the group A equaled 21 months, group B equaled 23 months,  $p=0,48$ . The five-year survival rate in group A was 16,7 %, in group B was 17,3 %. Statistically significant difference was found out while evaluating the impact of each method of PBD on patient survival by the logarithmic rank criterion: EBS-  $p=0,35$ , PTBD-  $p=0,23$ . However, it was determined that PAC is an independent factor that worsens patient survival,  $p<0,001$ .

The method of univariate and multivariate regression analysis of Cox revealed risk factors that negatively affected the prognosis of survival: hyperbilirubinemia  $>245 \mu\text{mol/l}$

- HR=1,2 (95% CI 1,0-1,37), p=0,02, long-term (more than 21 days) jaundice before hospitalization - HR=1,3 (95 % CI 1,03-1,48), p=0,003, diagnosed PAC at the time of biliary decompression - HR=1,4 (95 % CI 0,31-6,08), p<0,001, postponing radical surgical treatment after biliary decompression for more than 22 days - HR= 5,27 (95 % CI 1,37-20,2), p=0,01, presence PO complications associated with infected PAC and acute LF – HR=0,8 (95 % CI 0,18-3,5), p<0,001.

**V stage of the research.** The proposed algorithm of staged surgical treatment with the performance of PBD in patients with MOJ complicated by PAC allowed to statistically significantly reduce the duration of patients treatment in the ICU department (4 days (3-5 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>), min.-2; max.-10 versus 6 days (4-9 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>), min.-2; max.-18 ), p<0,001 and inpatients (12 bed-days (11-17 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>) min.-8; max.-27 against 19 bed -days (14-28 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>) min.-6; max.-50 bed-days) p<0.001, reduce by 27,7% the risk of developing ABR bile microflora (HR=0,61 (95% CI 0,4-0,93), p=0,013), frequency of PO complications HR=0,42 (95 % CI 0,18-0,99), p=0,04 and WI HR=0,25 (95% CI 0,06-1,0), p=0,03.

It is scientifically substantiated and proven that performing PBD does not worsen the prognosis, taking into account the long-term treatment results and the general structure of complications, but increases the risk of WI. The biliary flora, which causes PAC in patients with MOJ, was initially detected during interventional methods of biliary decompression, is not a complication of them, and the probability of its development increases with prolonged OJ until the moment of PBD however, the performance of biliary tract decompression is a risk factor for the occurrence of ABR flora, in particular, postponing radical surgical treatment for more than 18 days after PBD increases the likelihood its development. Diagnosed PAC is identified as the main cause of the development of PO complications and an independent risk factor affecting patients survival. The CRP/PA coefficient is a objective marker in the diagnosis of PAC, and the dynamics of it values indicate the effectiveness of preoperative preparation. Improvement of the stepwise treatment algorithm for patients with MOJ complicated by cholangitis who underwent PBD allowed to reduce the PO period of patients stay in the ICU and inpatient department of a hospital, reduce the risk of developing ABR microflora and the frequency of PO complications including WI.



**Key words:** malignant obstructive jaundice, preoperative ascending cholangitis, preoperative biliary decompression, endobiliary stenting, percutaneous transhepatic cholangiostomy, microflora, antibiotic resistance, postoperative complications, wound infection, C-reactive protein/Prealbumin coefficient.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧКИ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці,*

*в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Левченко ЛВ. Обтураційна жовтяниця пухлинного генезу, ускладнена холангітом. Сучасні підходи до лікування. Клінічна хірургія. 2020;87(7-8):63-9. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.7-8.63.

2. Дронов ОІ, Ковальська ІО, Насташенко ІЛ, Левченко ЛВ, Щигель ІА, Онищенко МО, Малиш АО. Оцінка характеру мікробної флори на етапах лікування у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу. Медична наука України. 2021;17(4):41-55. DOI: 10.32345/2664-4738.4.2021.07. *(Особистий внесок: провела збір матеріалу, проаналізувала та узагальнила результати, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку.)*

3. Дронов ОІ, Ковальська ІО, Насташенко ІЛ, Кондратюк ТО, Левченко ЛВ. Експериментальне дослідження особливостей впливу препарату сорбційної дії діоксиду кремнію на збудників холангіту. Клінічна хірургія. 2021;88(3-4):80-6. DOI: 10.26799/2522-1396.2021.3-4.80. *(Особистий внесок: брала участь проведенні експерименту, обробці матеріалів, оцінці результатів дослідження, написанні статті, підготувала матеріал до друку.)*

4. Levchenko L, Dronov O. C-Reactive protein / prealbumin coefficient, as a new marker in diagnosis and monitoring of the treatment efficacy in patients with malignant obstructive jaundice, complicated by ascending cholangitis. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2022;1(128):19-27. DOI:10.32345/USMYJ.1(128).2022.19-27. *(Особистий внесок: сформулювала концепцію та дизайн дослідження, провела збір*

*та статистичний аналіз даних, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку.)*

5. Dronov A, Zemskov S, Levchenko L, Rozhkova V, Prytkov F. Factors influencing recovery after pancreatoduodenectomy: unicenter experience. *Georgian Medical News*\*. 2019;10(295):17-20. *(Особистий внесок: провела збір матеріалу, проаналізувала та узагальнила результати, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку.)*

6. Дронов АИ, Ковальская ИА, Земсков СВ, Бакунец ПП, Бакунец ЮП, Левченко ЛВ, Прытков ФО, Онищенко МА, Малыш АА. Оценка факторов риска неблагоприятных результатов лечения и их влияние на выживаемость у пациентов с резектабельными опухолями панкреатобилиарной зоны, осложненными обтурационной желтухой. *Хирургия. Восточная Европа*\*. 2022;11(1):116-34. DOI: 10.34883/PI.2022.11.1.010. *(Особистий внесок: сформулювала концепцію та дизайн дослідження, провела збір та статистичний аналіз даних, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку.)*

7. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Levchenko L, Shchyhel I. Case study: Major duodenal papilla cancer complicated by acute paracarcinomatous necrotizing pancreatitis. *Wiadomości Lekarskie*\*. 2022;LXXV,4(2):1039-42. DOI: 10.36740/WLek20220420122. *(Особистий внесок: брала участь у зборі та аналізі матеріалу, написанні статті.)*

8. Дронов ОІ, Левченко ЛВ. Передопераційна біліарна декомпресія у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу, ускладненою холангітом, та її вплив на розвиток післяопераційних ускладнень. *Клінічна хірургія*. 2021;88(9-10):3-10. DOI:10.26779/2522-1396.2021.9-10.03. *(Особистий внесок: брала участь у зборі та аналізі даних, статистичному опрацюванні матеріалів, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку.)*

9. Дронов АИ, Насташенко ИЛ, Бакунец ЮП, Бакунец ПП, Левченко ЛВ. Проблемные вопросы эндоскопического билиарного стентирования. *Клінічна хірургія*. 2019;86(7):13-7. DOI:10.26779/2522-1396.2019.07.13. *(Особистий внесок: брала участь зборі та аналізі даних.)*

10. Дронов АИ, Насташенко ИЛ, Ковальская ИА, Бакунец ЮП, Левченко ЛВ. Эндобилиарное стентирование при билиарной обструкции, осложненной холангитом. Хирургия. Восточная Европа\*, 2020;9(4):344-50. DOI:10.34833/PI.2020.9.4.016. *(Особистий внесок: брала участь у зборі та аналізі даних, написанні статті.)*

\* Фахове видання, яке включене до міжнародної наукометричної бази даних Scopus.

*Наукові праці,*

*які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

11. Dronov O, Kovalska I, Nastashenko I, Levchenko L. Ascending cholangitis in patients with malignant obstructive jaundice is associated with biliary tree compression. In: 53<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Pancreatic Club; 2021 Jun 9-11; Verona-Italy.

12. Dronov O, Kovalska I, Bakunets P, Bakunets Y, Levchenko L, Prytkov F, Malysh A. The impact of preoperative biliary drainage on postoperative survival in patients with malignant obstructive jaundice. In: 41<sup>st</sup> Annual Meeting German Pancreas Club; 2022 February 10-12; Lübeck-Germany.

13. Dronov O, Kovalska I, Zemskov S, Horlach A, Bakunets Y, Bakunets P, Levchenko L, Onyshchenko M, Yurkin D. Preoperative biliary drainage in patients with malignant obstructive jaundice complicated by cholangitis and its impact on the development of postoperative complications». 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Pancreatic Club; 2022 Jun 22-25; Kyiv-Ukraine.

## ЗМІСТ

Анотація.....	2
Перелік умовних скорочень.....	23
Вступ.....	25
Розділ 1. Обтураційна жовтяниця пухлинного генезу, ускладнена холангітом. Сучасні підходи до лікування (огляд літератури).....	30
Розділ 2. Матеріали і методи обстеження пацієнтів.....	56
2.1. Використані матеріали та складові виконання роботи.....	56
2.2. Методи обстеження пацієнтів.....	58
2.2.1. Клінічне обстеження та додаткові методи оцінки стану пацієнта.....	58
2.2.2. Інструментальні методи дослідження.....	63
2.2.3. Загальна характеристика пацієнтів.....	68
2.2.4. Стандартизація післяопераційних ускладнень, методика виконання мікробіологічних досліджень, оцінка антимікробної резистентності.....	82
Розділ 3. Оцінка характеру мікробної флори на етапах лікування пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу.....	91
3.1. Видова структура мікрофлори на етапах лікування.....	91
3.2. Частота мікроорганізмів, що ідентифіковані на I етапі лікування у пацієнтів з печінковою недостатністю.....	96
3.3. Таксономічна структура виділених мікробних ізолятів у досліджуваних групах.....	96
3.4. Антибіотикочутливість мікроорганізмів у досліджуваних групах.....	102
3.5. Експериментальне дослідження (in vitro) особливостей впливу препарату сорбційної дії діоксиду кремнію на збудників передопераційного висхідного холангіту.....	107

Розділ 4. Визначення факторів, що сприяють виникненню передопераційного висхідного холангіту. Роль передопераційної біліарної декомпресії та передопераційного висхідного холангіту у розвитку післяопераційних ускладнень.....	115
4.1. Кореляційний аналіз факторних ознак, що сприяють розвитку передопераційного висхідного холангіту.....	115
4.2. Динаміка зниження білірубіну та трансаміназ у пацієнтів групи А.....	119
4.3. Порівняльний аналіз післяопераційних ускладнень у групах дослідження, оцінка факторів-ризиків їх розвитку.....	121
4.4. Види інтраопераційних мікроорганізмів жовчі, що впливали на розвиток інфекційних післяопераційних ускладнень у пацієнтів груп дослідження.....	127
Розділ 5. Коефіцієнт С-реактивний протеїн/Преальбумін як діагностичний критерій передопераційного висхідного холангіту та його практичне значення у лікуванні пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу.....	133
5.1. Аналіз значень коефіцієнта та його роль у діагностиці передопераційного висхідного холангіту.....	133
5.2. Значення коефіцієнту СРП/ПА у прогнозуванні терміну стаціонарного ліжко-дня та лікуванні пацієнтів у відділенні анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії.....	145
5.3. Коефіцієнт СРП/ПА, як маркер печінкової недостатності та порушення білково-синтетичної функції печінки.....	151
5.4. Значення коефіцієнту СРП/ПА у прогнозуванні ризику післяопераційної летальності.....	157
5.5. Аналіз значень коефіцієнту СРП/ПА у пацієнтів групи В та порівняльний аналіз груп дослідження.....	159

Розділ 6. Оцінка факторів ризику несприятливих результатів лікування та їх впливу на виживаність пацієнтів із резектабельними пухлинами панкреатобіліарної зони, ускладненими обтураційною жовтяницею.....	170
Розділ 7. Оцінка ефективності лікування пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу, ускладненою холангітом за запропонованим алгоритмом передопераційної підготовки.....	177
Розділ 8. Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження.....	182
Висновки.....	195
Список використаних джерел.....	197
Додаток А. Алгоритм лікування пацієнтів з ОЖПГ, ускладненою ПВХ.....	212
Додаток Б. Список публікацій здобувачки за темою дисертації.....	213
Додаток В. Відомості про апробацію результатів дисертації.....	216

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ASA (American Society of Anesthesiologists) – класифікація фізичного статусу пацієнтів Американського товариства анестезіологів

AUC – площа під ROC-кривою

CD – Clavien-Dindo класифікація

G – ступінь гістологічної диференціації пухлини

NPV – прогностичність негативного результату

PPV – прогностичність позитивного результату

АБП – антибактеріальні препарати

АБР – антибіотикорезистентність

АБТ – антибіотикотерапія

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АРІТ – анестезіологія реанімація інтенсивна терапія

АСТ – аспартатамінотрансфераза

БІ – біліарна інфекція

БСФ – білковосинтетична функція

ВР – відношення ризиків

ВСДПК – великий дуоденальний сосочок

ВШ – відношення шансів

ГХ – гострий холангіт

ДІ – довірчий інтервал

ДК – діоксид кремнію

ДПК – дванадцятипала кишка

ЕБС – ендобіліарне стентування

ЕНГБС – ендоскопічне назо-гастробіліарне стентування

ЕРХПГ – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія

ЕФГДС – езофагофіброгастродуоденоскопія

ЗАР – зниження абсолютного ризику

ЗЖН – зовнішня жовчна нориця

ЗЖП – загальна жовчна протока  
КТ – комп'ютерна томографія  
КХПЛ – кількість хворих, яких потрібно в середньому пролікувати для попередження рівно одного "випадку" у групі дослідження в порівнянні з групою контролю-показник  
МВ – метастатичний відсів  
МІК – мінімально інгібуюча концентрація  
МНВ – міжнародне нормалізоване відношення (INR- international Normalized Ratio)  
МО – мікроорганізм  
ОЖ – обтураційна жовтяниця  
ОЖПГ – обтураційна жовтяниця пухлинного генезу  
ПА – преальбумін  
ПБД – передопераційна біліарна декомпресія  
ПБЗ – панкреатобіліарна зона  
ПВХ – передопераційний висхідний холангіт  
ПДР – панкреатодуоденальна резекція  
ПЗ – підшлункова залоза  
ПН – печінкова недостатність  
ПО – післяопераційний  
ПОПН – післяопераційна панкреатична нориця  
ПТІ – протромбіновий індекс  
Р<sub>гр.</sub> – граничне значення  
РІ – ранова інфекція  
РКД – рандомізовані контрольовані дослідження  
РПЗ – рак підшлункової залози  
СРП – С-реактивний протеїн  
УЗД – ультразвукове дослідження  
ЦД – цукровий діабет  
ЧЧХС – черзшкірна черезпечінкова холангіостомія



## ВСТУП

**Актуальність теми.** Злоякісні новоутворення панкреатобіліарної зони (ПБЗ) належать до найбільш поширених пухлинних захворювань. Менш як у 20 % пацієнтів дану патологію діагностують на досить ранньому етапі. Складність виявлення захворювання обумовлена недостатністю скринінгових програм, пізньою госпіталізацією пацієнтів до стаціонару та типом росту пухлин [7]. Основними причинами незадовільних ПО результатів у пацієнтів з резектабельними пухлинами є розвиток тяжкої ОЖ та висхідного холангіту в передопераційному періоді, що корелюють з порушенням функції печінки [7, 72]. На даний час питання ролі ПБД у пацієнтів з обструкцією жовчних шляхів, необхідної для відновлення печінкової дисфункції, з огляду на патофізіологічні зміни, зумовлені даними процесами залишається дискутабельним, починаючи з 1990-х років [41]. За даними рандомізованих досліджень, представлених у 2017 р. на онлайн-ресурсі Clinical.Trials.gov в основі літературних джерел MEDLINE/PubMed, Cochrane Library та Embase, виконання ПБД збільшує рівень ПО ускладнень, смертності та тривалість перебування пацієнта у стаціонарі, а стандартом лікування має бути раннє оперативне втручання. Проте в ряді сучасних мета-аналізів, зосереджених на вивченні питання біліарної декомпресії, визначено такі чіткі показання до її виконання:

- ургентні випадки (гострий холангіт, гіпербілірубінемія вище 250 мкмоль/л або виражений шкірний свербіж);
- жовтяниця, асоційована з нирковою недостатністю або супутніми захворюваннями, які потребують передопераційної корекції;
- кахектичний стан пацієнта, якому необхідна передопераційна нутритивна підтримка;

відтермінування оперативного втручання на 4 тижні, у тому числі з метою неoad'ювантної хіміотерапії для погранично резектабельного раку [52].

Виконання передопераційної декомпресії жовчних шляхів також рекомендується у разі передбачуваної інтраопераційної реконструкції судин, що знижує ризик тромбозу судин та ішемії печінки [36]. Враховуючи дані рекомендації, спрямовані на стандартизацію лікування пацієнтів з ОЖПГ, на сьогодні немає єдиної думки стосовно вибору методу біліарної декомпресії та її терміну до операції, схеми консервативного лікування перед операцією, визначення показників, які свідчать про раціональність передопераційної підготовки пацієнта до радикального лікування, що обумовлює актуальність теми дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом роботи Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та є фрагментом наукової теми: «Розробка і вдосконалення методів діагностики, лікування запальних та незапальних захворювань підшлункової залози», 2017-2019 роки (номер державної реєстрації 0117U002262). Дисертант є співвиконавцем фрагменту даної теми.

**Мета дослідження:** покращити результати хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами ПБЗ, ускладненими ОЖ та ПВХ, яким винувалася ПБД, шляхом оцінки факторів-ризиків розвитку післяопераційних ускладнень і оптимізації діагностично-лікувальної тактики з урахуванням особливостей мікробної контамінації жовчних шляхів.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити таксономічну структуру мікрофлори жовчі на етапах лікування, виявити фактори, що збільшують ймовірність розвитку антибіотикорезистентних мікроорганізмів.

2. Визначити вплив передопераційної біліарної декомпресії на частоту та характер ранніх післяопераційних ускладнень. Провести кореляційний аналіз факторів, що сприяють виникненню передопераційного висхідного холангіту, оцінити його роль та виявлених інтраопераційних мікроорганізмів жовчі в розвитку ускладнень.

3. Вивчити роль коефіцієнта С-реактивний протеїн/Преальбумін, як додаткового діагностичного маркера передопераційного висхідного холангіту та його практичне значення у лікуванні пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу.

4. Оцінити вплив передопераційної біліарної декомпресії на виживаність пацієнтів із резектабельними пухлинами панкреатобіліарної зони, ускладненими обтураційною жовтяницею. Визначити фактори-ризик, що погіршують післяопераційний прогноз лікування.

5. Розробити діагностично-лікувальний алгоритм передопераційної підготовки та оцінити ефективність етапного хірургічного лікування.

*Об'єкт дослідження:* обтураційна жовтяниця, ускладнена передопераційним висхідним холангітом у пацієнтів з пухлинами панкреатобіліарної зони, біліарна декомпресія, мікробна флора на етапах дослідження та її антибіотикочутливість.

*Предмет дослідження:* післяопераційні ускладнення, діагностичне значення коефіцієнту СРП/ПА, фактори, що впливають на розвиток передопераційного висхідного холангіту та погіршують віддалені результати лікування.

*Методи дослідження:* клінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні, бактеріологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлено, що виконання ПБД не є несприятливим чинником, що погіршує ПО прогноз, враховуючи характеристику ускладнень, зокрема і ПО виживаність, проте підвищує ризик розвитку РІ. З'ясовано, що ПВХ є одним з основних та незалежних факторів, що впливає на частоту ранніх ПО ускладнень та летальність пацієнтів.

Впроваджено у клінічну практику визначення коефіцієнту СРП/ПА для діагностики ПВХ, що також асоціюється з ПН та білковосинтетичною дисфункцією, має прогностичний характер для оцінки ризику ранньої летальності, ускладнень та терміну лікування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії та стаціонарі у ПО періоді.

Виявлено, що первинно ідентифікована бактеріальна флора жовчі під час інтервенційних методів біліарної декомпресії, не є їх ускладненням, проте відтермінування передопераційного періоду після декомпресії жовчних шляхів збільшує ймовірність розвитку АБР мікрофлори.

Встановлено (*in vitro*) вплив наночастинок ДК в комбінації з АБП у запобіганні появи мультирезистентної флори жовчі.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено алгоритм лікування пацієнтів з ОЖПГ, ускладненою висхідним холангітом з урахуванням виконання ПБД, як фактору ризику розвитку АБР біліарної флори та ранніх ПО ускладнень. Алгоритм передбачає виконання ПБД за чіткими показами, динамічний моніторинг значень коефіцієнту СРПІА, з метою оцінки функції печінки. Уточнено та обґрунтовано показання до біліарної декомпресії, терміни радикального оперативного лікування, а також схему консервативного лікування пацієнтів у передопераційному періоді.

Основні положення та рекомендації дисертаційної роботи впроваджені у клінічну роботу Київського міського центру хірургії захворювань печінки, підшлункової залози та жовчних шляхів імені В.С. Земскова на базі КНП «Київської міської клінічної лікарні №10» та використовуються в навчальному процесі НМУ імені О.О. Богомольця.

**Особистий внесок здобувачки.** Наукова робота є особистою працею авторки. Разом з науковим керівником, доктором медичних наук, професором Дроновим О.І. визначено напрямки наукової роботи. Авторка самостійно провела пошук та аналіз літератури, сформулювала мету та завдання, провела відбір та клінічне обстеження пацієнтів. Разом з науковим керівником виконано оперативні втручання при пухлинах панкреатобіліарної зони, удосконалено алгоритм лікування пацієнтів у передопераційному періоді. Здобувачкою особисто написано всі розділи дисертації, виконано статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення, підготовлено до публікації статті та тези виступів на наукових конференціях.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць. Із них 6 статей у наукових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 4 закордонні статті, з них 4 індексуються в наукометричних базах даних (Scopus) та 3 постерні доповіді в наукових конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 216 сторіках машинопису і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 36 таблицями та 98 рисунками. Список використаних джерел містить 119 найменувань, з яких 5 кирилицею, 114 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### ОБТУРАЦІЙНА ЖОВТЯНИЦЯ ПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ, УСКЛАДНЕНА ХОЛАНГІТОМ. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ (огляд літератури)

Злоякісні новоутворення ПБЗ належать до найбільш поширених пухлинних захворювань, їх частота становить 55 000 щорічно. Менш як у 20 % пацієнтів рак ПБЗ діагностують на досить ранньому етапі, тільки до 10 % пацієнтів злоякісний процес має локалізовані форми, при яких показане оперативне втручання як єдиний радикальний метод лікування [7]. Незважаючи на прогрес у знаннях про потенційні фактори ризику виникнення раку ПБЗ і нові доступні інструментальні методи його ранньої діагностики, захворюваність на цей вид раку зростатиме і до 2040 р. становитиме 355 317 нових хворих щорічно [17]. Пухлини ПБЗ – гетерогенна група новоутворень, які можуть походити з головки ПЗ – 40-60 %, ВСДПК – 10-20 %, дистального відділу ЗЖП – 10 %, ДПК – 5-10 % [94]. Згідно з даними Global Cancer Observatory за 2018 р. рак ПЗ зайняв 11-те місце серед пухлинних новоутворень у світі: зареєстровано 458 918 нових хворих, з яких 432 242 померли (4,5 % всіх смертей, спричинених пухлинною патологією) [17]. Недостатність скринінгових програм призводить до низького показника ранньої діагностики пухлин. Інша складність виявлення захворювання обумовлена типом росту пухлин, що, як правило, лише досягнувши порогового розміру, проявляються симптоматично. Загальна п'ятирічна виживаність пацієнтів з раком підшлункової залози (РПЗ) становить 9 %, тоді як показник п'ятирічної тривалості життя після комбінованого лікування – 10-25 % [15, 18, 45, 104]. При місцеворозповсюджених формах раку, п'ятирічна виживаність не перевищує 12 %. Для 53 % пацієнтів з віддаленими метастазами п'ятирічна виживаність становить 3 % згідно з оцінками American Society of clinical Oncology (Cancer.Net Editorial Board, 05/2020).

Відповідно до Національного канцер-реєстру України у 2020 р. було виявлено 4051 нових випадків РПЗ, що на 10,9 % нижче, порівняно з 2019 р., проте тривалість життя у 66,8 % хворих з РПЗ не перевищувала одного року після встановлення

діагнозу. Рівень захворюваності дорівнював 10,1 %, смертності-7,9 %. Загальна кількість хворих, які померли становила 3137 випадків.

Діагноз РПЗ було підтверджено морфологічно у 40,1 % випадках, гістологічно у 36,1 % та охоплено спеціальним лікуванням у 29,7 % випадках (лише хірургічним лікуванням -8,6 %, комбінованим та комплексним лікуванням – 4,7 %) [31].

ОЖ є провідним симптомом пухлин ПБЗ приблизно у 70 % пацієнтів [76], що призводить до ендотоксемії внаслідок порушення імунної реакції, нутритивного дефіциту, біліарної інфекції, сепсису, гіповолемії, коагулопатії, печінково-ниркової недостатності [89]. Гострий холангіт (ГХ) на фоні злоякісної обструкції жовчовивідних шляхів виникає у 10-30 % хворих [97]. Запалення жовчних проток характеризується не тільки локальним гнійно-деструктивним процесом, а й системними порушеннями, що швидко призводять до вираженої ендогенної інтоксикації та розвитку поліорганної недостатності [96]. Панкреатодуоденальна резекція (ПДР) є основним методом лікування периампулярних пухлин та одною з найбільш травматичною операцією в абдомінальній хірургії з високою частотою ПО ускладнень.

На сьогодні питання впливу на результати лікування ПБД перед плановою ПДР у пацієнтів з ОЖ залишається темою для дискусії. Розповсюдженість даної патології, складність її діагностики і лікування, пізні терміни госпіталізації та тяжкий загальний стан пацієнтів, обумовлений ОЖ, спричиняють високі показники ПО ускладнень, незадовільних віддалених результатів, що визначає актуальність цієї проблеми.

Традиційно за даними літературних оглядів ОЖ вважалася прогностично несприятливим фактором перебігу ПО періоду. Ще у 1935 р. Whipple запровадив двохетапну стратегію оперативного лікування шляхом формування задньоободового гастроентероанастомоза та холецистогастроанастомоза за 4 тижні до радикальної операції [52]. Holsted запропонував методику холецистогастростомії як першу процедуру двостадійної інтервенції декомпресії жовчних шляхів [41], проте у 1937 р. Brunschwig повідомив про переваги одноетапного лікування [34]. У 1960-х рр. ПБД набула більш практичного значення внаслідок дослідження

негативного впливу гіпербілірубінемії на імунну відповідь, коагулопатію, розвиток поліорганної недостатності [103]. Було досліджено, що біліарна обструкція знижує імунну відповідь, підвищує бактеріальну транслокацію та запалення, що у свою чергу впливає на тяжкість холангіту та ПН [41].

Сьогодні важко повірити, що ПО смертність пацієнтів з пухлинами ПБЗ, яким було виконано відкриті оперативні втручання, паліативні операції, білідигестивне шунтування у період між 1965 та 1980 рр., становила в середньому 29 %, що відображало вплив пізньої стадії хвороби, а не технічних моментів операції. Це підтвердив Shapiro, повідомивши, що після ПДР, виконаних досвідченими хірургами у провідних медичних центрах, середній показник смертності становив 21 %. Molnar і Stockum у Європі, Ring і його колеги у США розробили і запровадили черезшкірну черезпечінкову холангіографію, яка дозволяла виконувати доопераційну візуалізацію біліарного дерева, зменшивши потребу в діагностичній лапаротомії, забезпечивши зовнішньо-внутрішнє дренивання для декомпресії жовчних проток. Цей метод незабаром був витіснений ендоскопічною ретроградною холангіопанкреатографією (ЕРХПГ), що мала додаткові ефекти візуалізації протоки ПЗ, уможлиблювала уникнення черезшкірного підходу та виконання стентування однієї або обох проток.

Питання ПБД залишається суперечливим з 1990-х рр. [41]. У 2002 р. опубліковано перший мета-аналіз, який став підставою для переоцінки системних тверджень щодо ролі ПБД.

У 5 рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) та 18 ретроспективних дослідженнях за 35 років (1966–2001) не виявлено жодної зміни у структурі смертності у разі виконання ПБД, але показано підвищення рівня ПО ускладнень та тривалості лікування хворих у стаціонарі після операції. Зроблено висновок, що ПБД не слід виконувати систематизовано у пацієнтів з ОЖ. Незважаючи на те що цей мета-аналіз мав відхилення у критеріях відбору незначної частки пацієнтів, отримані результати та зроблені висновки були посилені даними інших мета-аналізів з 2011 по 2015 р., які показали таке:



– рівень післяопераційної смертності після ПБД не знижується (14 ретроспективних досліджень з 1995 по 2009 р.);

– підвищення рівня ПО ускладнень після ПБД (6 РКД, які включали оцінку показників після ЕБС та ЧЧХС);

– відсутність значного впливу ПБД на рівень ПО ускладнень/смертність принаймні при використанні металевих стентів більш як 4 тижні (14 досліджень з 2000 по 2014р.);

– значне збільшення частоти післяопераційних інфекційних ускладнень після ПБД, РІ і гастростазу (8 РКД, 13 проспективних, 20 ретроспективних і 3 місцевих ретроспективних дослідженнях). За даними останніх робіт шляхом однофакторного аналізу виявлено, що ПБД пов'язана з несприятливим прогнозом і зниженням показника виживаності, тоді як багатофакторний аналіз не підтвердив даного висновку.

За даними рандомізованих досліджень, представлених у 2017 р. на онлайн-ресурсі Clinical. Trials.gov (USA) в основі літературних джерел MEDLINE/PubMed, Cochrane Library та Embase, виконання ПБД збільшує рівень ПО ускладнень, смертності та тривалість перебування пацієнта у стаціонарі, а стандартом лікування має бути раннє оперативне втручання. Проте в ряді сучасних мета-аналізів, одно- та багатоцентрових ретроспективних досліджень, зосереджених на вивченні питання ПБД, обґрунтовано її доцільність та визначено чіткі показання до її виконання [52, 36].

### **Передопераційний висхідний холангіт**

ПВХ є одним з основних факторів незадовільних результатів лікування та прогнозу лікування у пацієнтів з ОЖПГ [7, 46, 72].

Інтрабіліарний тиск має найважливіше значення в етіології ПВХ. У разі підвищення тиску до критичного значення – понад 20 см вод. ст. (норма 7-14 см вод. ст.) відбувається поширення інфекції у печінкові вени, внутрішньопечінкові та лімфатичні протоки, що призводить до розвитку ендотоксемії і бактеріемії [21]. Розвиток БІ при ПХВ збільшує вірогідність летальності майже у 2,7 рази, а її рівень може сягати 24 % [23, 109]. «Золотий стандарт» діагностики ПВХ – критерії

Токійських рекомендацій 2018 [100], які засновані на доказах системного запалення, холестазу та обструкції жовчовивідних шляхів, включають оцінку тяжкості ГХ та мають прогностичне значення у лікуванні та виборі відповідного терміну інвазивного втручання [6]. Т. Канеко і співавтори [44] дослідили, що рівні білірубину до операції більше 2,9 мг/дл (більше 50 мкмоль/л) є фактором ризику ПВХ у пацієнтів з ПБД [30]. Також досліджено, що ПВХ є незалежним фактором розвитку ПО ускладнень за рахунок інтраопераційної бактеріальної колонізації черевної порожнини. Сама по собі ПБД не корелювала з високою частотою ПО ускладнень на противагу ПВХ [9]. У пацієнтів з ПВХ значно частіше розвиваються післяопераційні панкреатичні нориці (ПОПН), ніж у пацієнтів без ПВХ – 78,8 і 21,2 % відповідно ( $p=0,001$ ). Частота виникнення ПОПН значно вища при пухлинах жовчних шляхів, ніж при пухлинах ПЗ – 72,7 і 27,2 % відповідно ( $p=0,005$ ) [44]. ПО ранову інфекцію та ускладнення III-V класу за класифікацією Clavien-Dindo [25] значно частіше спостерігали у пацієнтів з ПВХ – 62 %, ніж у пацієнтів без ПВХ – 25 % ( $p=0,002$ ) [49]. Зазначені спостереження вказують на необхідність удосконалення методів передопераційної профілактики ПВХ з метою зниження рівня ПО ускладнень.

### **Нові аспекти клініко-лабораторної діагностики передопераційного висхідного холангіту у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу**

На даний час дослідники приділяють увагу вивченню додаткових критеріїв ранньої діагностики та ефективності лікування пацієнтів з ОЖПГ, ускладненою інфікованим ПВХ. Активно вивчається роль коефіцієнта СРП/ПА як маркера системної запальної реакції організму. Останні дослідження показали, що підвищення значення коефіцієнта СРП/ПА відбувається вже через кілька годин від моменту маніфестації інфекції і корелює з тяжкістю септичних станів [58, 80]. СРП – це білок гострої фази, що синтезується гепатоцитами головним чином під регуляцією інтерлейкіну-6, чутливий та швидкий маркер з огляду на короткий період напіввиведення, який триває близько 19 год, що підтверджує наявність інфекції та запальних захворювань. ПА – це глікопротеїн, що синтезується печінкою та прямо вказує на пошкодження її паренхіми, його значення також зменшуються

при нутритивному дефіциті, наявності інфекції [115]. ПА характеризується синтетичним шляхом, подібним до синтетичного шляху альбуміну, але має значно коротший період напіввиведення – близько 2 днів і вищі чутливість та специфічність при оцінці функції печінки та гіпотрофії. На рівень ПА в сироватці крові майже не впливає інфузія розчину альбуміну або гемотрансфузія [24]. Результати дослідження J. Li і співавторів [57] показали, що перед операцією рівень ПА в сироватці крові, а не рівень альбуміну, був незалежно пов'язаний з ранніми ПО ускладненнями, а також з ПО печінковою недостатністю у пацієнтів, яким була виконана резекція печінки з приводу гепатоцелюлярної карциноми. Z. Shen і співавтори [89] визначили рівень ПА менше 150 мг/л при багатофакторному аналізі як незалежний предиктор розвитку ПО ускладнень у пацієнтів після ПДР. Також ПА – це негативний білок гострої фази запальних процесів. У зв'язку з цим, для того щоб диференціювати запальне зниження концентрації ПА від його зниження через нутритивний дефіцит, необхідно одночасно визначати рівень ще одного білка гострої фази, наприклад СРП. Якщо концентрація СРП нормальна, то низька концентрація ПА обумовлена білковим дефіцитом, і навпаки, при підвищеному рівні СРП низьку концентрацію ПА не можна розцінювати як ознаку порушення харчування [3]. Значення коефіцієнта СРП/ПА достовірніші в діагностиці запального процесу, ніж кожного маркера окремо, а його визначення набуває дедалі більшого застосування у клінічній практиці [109]. Співвідношення СРП/ПА є показником, що корелює з тяжкістю сепсису. Патофізіологічні зміни, які підтверджують даний стан, такі: по-перше, інфекція, гіпоксія та ішемія, що стимулюють утворення в організмі великої кількості запальних цитокінів і радикалів кисню та викликають апоптоз гепатоцитів; по-друге, білки печінки переважно синтезують білок гострої фази на фоні системної запальної відповіді замість структурного білка плазми; по-третє, гіперметаболізм, недостатнє споживання їжі та ішемія печінки у пацієнтів із сепсисом призводять до порушення секреторної та синтетичної функцій печінки [58].

За результатами проспективного дослідження Pinilla і співавтори повідомили, що показник СРП/ПА корелює з тяжкістю поліорганної недостатності, а його високе

значення пов'язане з негативними клінічними результатами. Аналіз зв'язку між високим рівнем його показника та смертністю при гострій нирковій недостатності показав, що він достовірний. Це також підтвердили результати дослідження Qiong Hong і співавторів (цитовано за Q. Xie і співавторами [115]).

Виявлено, що значення СРП/ПА більше 0,24 (чутливість 82,1 %, специфічність 53,8 %) пов'язано з підвищеним рівнем смертності та довшою тривалістю лікування у стаціонарі пацієнтів відділення реанімації [57]. Аналіз, проведений W. Wang і співавторами [110], продемонстрував негативний зв'язок високого показника СРП/ПА з несприятливими результатами лікування гострого коронарного синдрому. S. Harriman і співавтори [38] описали використання даного маркера як предиктора закриття гастроінтестинальної нориці, його значення нижче 0,25 вказувало на ймовірність закриття нориці у 87 % пацієнтів, а більше 1,0 свідчило про відсутність регенерації тканин.

При системному огляді літератури нами не виявлено досліджень, присвячених вивченню даного маркера, як діагностичного критерія інфікованого ПВХ при ОЖПГ, проте, враховуючи патофізіологічні зміни, зумовлені вказаною патологією вивчення значення коефіцієнту вважаємо актуальною темою.

### **Терміни виконання передопераційної біліарної декомпресії**

Питання терміну ПБД до оперативного лікування залишається невирішеним. Відповідно до експериментальних даних функція печінки адекватно відновлюється через 4-6 тижнів після ПБД. Це залежить від тривалості холестазу та тяжкості ПН. Одні автори вважають, що для відновлення функції печінки потрібно більше 3 тижнів, інші відтермінують хірургічну інтервенцію на період до 4-6 тижнів. За даними дослідження, присвяченого оцінці результатів лікування 120 пацієнтів після ПДР при периампулярних пухлинах з попередньою ПБД при тяжкій ОЖ, автори дійшли висновку, що термін ПБД менше 2 тижнів є більш доцільним. За рівнем ПО ускладнень та смертності досліджувані групи не відрізнялися, проте пацієнти, у яких ПБД продовжувалася менше 2 тижнів, мали значно нижчу частоту ускладнень, пов'язаних з ПБД. M. Sandini і співавтори [81] опублікували дані 312 пацієнтів, у яких термін ПБД становив менше як 4 тижні, що характеризувалося

підвищенням рівня інфекційних ускладнень та частоти виникнення ПОПН. Проте виявлена грамнегативна жовчна флора у пацієнтів з короткотривалим періодом ПБД мала низьку АБР [55]. З 2013 по 2016 р. у 5 європейських академічних центрах було проаналізовано дані 132 пацієнтів, яким ПДР виконали після ПБД. Основна мета аналізу – дослідити зв'язок між терміном ПБД (короткий – менше 4 тижнів, проміжний – 4-8 тижнів, довгий – більше 8 тижнів) і рівнями хірургічних ускладнень та смертності. Середній період від постановки стента до операції становив 37 днів, більшість операцій (67,6 %) виконані при РПЗ. Середні рівні ПО ускладнень та смертності становили відповідно 56 і 2,6 %. У пацієнтів, яким виконали короткострокову ПБД (n=106), спостерігались вища частота ускладнень – 43,4 %, ніж у пацієнтів, яким виконали проміжну ПБД – 20,0 % і довготривалу ПБД – 24,2 % ( $p < 0,001$ ), біліарних нориць – 13,2 та 4,3 і 5,5 % відповідно ( $p = 0,031$ ), а також довші медіани тривалості перебування у стаціонарі – 16 (10-52) та 12 (8-35) і 12 (8-43) днів ( $p = 0,025$ ). За результатами багатофакторного аналізу короткий термін ПБД визначено незалежним фактором ризику виникнення основних ускладнень ( $p = 0,013$ ). Зроблено висновок, що за необхідності виконання ПБД у разі відтермінування операції до 1 міс. зменшуються рівень ПО ускладнень та тривалість стаціонарного ліжко-дня [83]. Водночас R. Itoyama і співавтори [42] стверджують, що термін ПБД понад 28 днів може сприяти контамінації жовчновивідних шляхів.

Проте на сьогодні оптимальний період ПБД до операції не встановлений. На думку М. Sandini і співавторів [81], терміну менше 4 тижнів, ймовірно, недостатньо для належного відновлення функції печінки, тривалий період також може бути нераціональним, оскільки збільшується ризик розвитку бактеріобілії та стент-асоційованих ускладнень: повторні епізоди ГХ, бактеріальної колонізації, запалення та фіброзу у стінці жовчної протоки. Частота ускладнень також є причиною відтермінування операції. У цьому контексті для підтвердження опублікованих тез необхідні результати РКД. Ряд дослідників вважає, що термін ПБД слід визначати, використовуючи індивідуальний підхід, а не рутинно, враховуючи перебіг захворювання та соматичний статус пацієнта. ПДР можна виконувати при ПБД менше 2 тижнів, що зменшує бактеріальну колонізацію та

обструкцію стента, чи не раніше 6–8 тижнів у пацієнтів з ГХ, нутритивним дефіцитом та непередбачуваними причинами відтермінування операції, проте ці результати потрібно валідизувати проспективно, залучивши в дослідження більшу когорту пацієнтів [16].

### **Методи передопераційного біліарного стентування**

При виборі методу ПБД враховуються супутні захворювання та клінічний статус пацієнта, анатомія травної системи та біліарного дерева.

ЕРХПГ поступово стала незамінною інтервенцією у діагностиці та лікуванні захворювань ПБЗ з моменту першого впровадження у 1970-х рр. та в цілому вважається терапією першої лінії, що обумовлено її широкою доступністю, високою успішністю, оптимізацією життя пацієнта до операції та порівняно низьким рівнем складності виконання з можливістю забору діагностичної біопсії [54, 64].

Частота ГХ після ЕРХПГ коливається в межах від 0,4 до 10 % [48].

### **Ендокопічне біліарне стентування**

Недавні систематичні огляди та мета-аналізи демонструють результати постановки різних типів стентів у пацієнтів з пухлинами ПБЗ.

Фактори, що враховуються при виборі стента, включають: етіологію та локалізацію стриктури, власний досвід клінічних результатів, вартість стента. Об'єднаний аналіз виявив у пацієнтів збільшення тривалості прохідності встановлених металевих стентів порівняно з пластиковими. Постановка декількох пластикових стентів може допомогти уникненню ранньої оклюзії стента та холангіту. Частота стент-асоційованих повторних втручань нижча у разі застосування покритих металевих стентів (6 %), ніж пластикових (31 %) [2]. Дослідження J. A. Tol і співавторів [101] показали, що використання покритого металевого стента замість пластикового зменшує рівень стент-асоційованих ускладнень (металеві – 6 %, пластикові – 30 %). Інші дослідники надали дані, згідно з якими пластикові стенти асоціюються з більшим ризиком розвитку ПОПН та прискореним розвитком 30-денних ПО ускладнень (неспроможність анастомоза, внутрішньочеревний абсцес, гастростаз, РІ, тромбоз ворітної вени). Вивчення кореляції між стентуванням та розвитком ПОПН важко доступне. Одним із факторів

ризика є "м'яка" ПЗ та звуження її головної протоки [22]. З іншого боку, ускладнення спричиняє часта оклюзія пластикового стента, що призводить до розвитку холангіту та бактеріобілії, коли потрібна ендоскопічна реінтервенція, але частота передопераційного панкреатиту вища у разі постановки металевих стентів [93]. Є різні типи металевих стентів, але між ними немає істотної різниці за їх застосуванням. Утім, за результатами ретроспективних досліджень немає статистично значущої різниці за загальною структурою смертності і тривалістю прохідності стента між встановленими непокритими і покритими стентами, але у разі використання останніх більш часто спостерігаються міграція стента (10,7 % – у разі використання покритих і 1,4 % – у разі використання непокритих стентів), гострий холецистит та панкреатит. Частота розвитку гострого холециститу становила від 1,9 до 12 % після постановки покритого металевих стентів, проте у двох мета-аналізах повідомляється про подібну частоту гострого холециститу після постановки непокритого металевих стентів. Порівняння ефективності та вищий профіль безпеки непокритого стента надають переконливий аргумент на користь його кращого вибору серед металевих стентів у лікуванні злоякісної біліарної обструкції, проте перевага покритих металевих стентів полягає в тому, що вони можуть бути легко видалені як ендоскопічно, так і хірургічним шляхом [69].

Рандомізоване дослідження (Clinical trial registration number: NCT02238847), присвячене оцінці застосування покритих і непокритих металевих стентів у період неoad'ювантного лікування, продемонструвало його рівнозначність. За результатами дослідження частота реінтервенції стентів була однаковою. Причиною реінтервенції стента визначено наявність таких факторів: міграція повністю покритого металевих стента ( $p < 0,01$ ) та обструкція непокритого металевих стента пухлиною ( $p < 0,03$ ). Частота розвитку гострого холециститу у разі застосування повністю покритого металевих стента була вищою на 4,3 % порівняно із застосуванням непокритого металевих стента ( $p < 0,68$ ). Довжина стента 4 см та наявність жовчного міхура були однією із причин неспроможності стента ( $p < 0,03$ ) [87]. Узагальнені результати дослідження Clinical trial registration number: NCT02238847 наведено в таблицях 1.1, 1.2.

## Порівняльна характеристика методик ендобіліарного стентування та їх вплив на розвиток ускладнень

Автор	Тип стента	Інтервал до операції після ЕБС	К-сть пацієнтів	Реінтервенція стента n (%)	Передопераційне ускладнення n (%)	Передопераційний панкреатит n (%)	Передопераційний холангіт n (%)	Післяопераційне ускладнення n (%)	Інфекційне ускладнення n (%)	Неспроможність анастомозу n (%)	Гастро-стаз n (%)
J.A. Tol et al. [101]	ПС	36,4	102	31 (30,0)	47 (46,1)	7 (6,9)	27(26,4)	48 (50,5)	15 (15,8)	9 (9,5)	18 (18,9)
	НС	37,1	49	2 (4,0)	12 (24,6)	9 (18,0)	0 (0,0)	19 (39,6)	9 (18,8)	2 (4,2)	6 12,5
T.J. Song et al. [93]	ПС	14,2 ± 8,3	43	7 (16,3)	7 (16,3)	0 (0,0)	2 (4,7)	17 (43,6)	2 (5,1)	3 (7,7)	3 (7,6)
	НС	12,3 ± 6,9	43	6 (14,0)	7 (16,3)	5 (11,6)	0 (0,0)	14 (40,0)	4 (11,4)	3 (8,6)	2 (5,7)
G. Olsson et al. [69]	ПС	42	45	11 (24,4)	НД*	3 (6,7)	2 (4,5)	23 (67,6)	5 (14,7)	4 (11,8)	8 (23,5)
	НС	42	47	4 (8,5)	НД	8 (17,0)	1 (2,1)	17 (50)	10 (29,4)	1 (2,9)	7 (20,6)
F. Gonzalez-Huix et al. [35]	ПС	28	37	7 (25,0)	10 (35,7)	НД	НД	НД	НД	НД	НД
	НС	35	37,5	3 (8,6)	3 (8,6)	НД	НД	НД	НД	НД	НД

Примітка. \* – ПС – покритий стент; НС – непокритий стент; НД – неопубліковані дані.



**Оцінка застосування пластикових (n=218) і металевих (n=174) стентів за результатами дослідження С. Liu і співавторів [59]**

Тип стента	Ускладнення				
	ПБД-асоційовані (ВШ=0,42, 95 % ДІ=0,18-1,00, p=0,05)				передопераційні та післяопераційні
	n	%	p	статистичний показник	
ПС (n=190)	10	5,3	0,002	ВШ=1,69, 95 % ДІ=0,87-3,26, p=0,12	ПОП (ВШ=3,60 (95 % ДІ 1,62–7,98)
МС (n=139)	22	15,8			
ПС (n=139)	1	0,7	0,001		ПВХ (ВШ=0,09 (95 % ДІ 0,02-0,37)
МС (n=190)	31	16,9			
ПС (n=168)	22	13,1	0,12		Внутрішньочеревна, ранова інфекція (ВШ=1,69 (95 % ДІ 0,87-3,26)
МС (n=117)	6	19,7			
ПС (n=168)	16	9,5	0,17		Неспроможність анастомозів (ВШ=0,51 (95 % ДІ 0,19-1,35)
МС (n=117)	6	5,1			
ПС (n=168)	29	17,3	0,32		Гастростаз (ВШ=0,70 (95 % ДІ 0,35-1,40)
МС (n=117)	15	12,8			

*Примітка.\**- ПС – пластиковий стент; МС – металевий стент; ВШ – відношення шансів; 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал; ПОП – передопераційний панкреатит; ПВХ – передопераційний висхідний холангіт.

Мультицентричне РКД 2020р. стверджує про необхідність селективного підходу до вибору методики декомпресії та відсутність переваг застосування непокритого металевого стента у порівнянні з пластиковим при передопераційному періоді тривалістю не більше 2 тижнів до радикальної операції [20].

Перший ретроспективний порівняльний аналіз 2013 р. методик ЕБС та ендоскопічного назо-гастробіліарного стентування (ЕНГБС), проведений щодо 76 пацієнтів із РПЗ, не показав статистично значущої різниці між методиками [95]. Подальші дослідження, присвячені порівнянню методів стентування, продемонстрували, що застосування ЕНГБС зменшує ризик ПО ускладнень після ПДР. Кращі результати можна пов'язати зі зменшенням ризику висхідної контамінації жовчі, оскільки ЕНГБС забезпечує зовнішнє дренивання. І хоча ЕНГБС вважається перспективною альтернативою, для впевненого запровадження даної

методики необхідні РКД [40]. Згідно з узагальненими результатами дослідження, проведеного 2020 р. W. Zhang і X. Che [119], частота ПВХ, панкреатиту, ПОПН, дисфункції стента нижча при ЕНГБС. Встановлено, що у разі застосування ЕНГБС спостерігається повільний темп декомпресії, після холангіостомії він швидкий. При повільному темпі відтоку жовчі статистично значущо зменшується частота синдрому "швидкої декомпресії" та ускладнень, частково – наростання печінкової дисфункції та органної недостатності, а також асоційованої з ними летальності в постдекомпресійному періоді [1].

Антеградне ендобіліарне стентування під контролем УЗД є ефективним методом дренування жовчних шляхів у випадках невдалої ЕРХПГ, що передбачає постановку транспапілярного стенту вздовж обструкції. Результати, опублікованого систематичного огляду та мета-аналізів на основі 20 досліджень показують технічну та клінічну ефективність даної методики декомпресії більше ніж у 90 % випадків, а частота ускладнень, таких як кровотеча, холангіт, жовчна нориця становить 17 % [67, 106]. РКД 2018р., Bang та співавторів, що включало аналіз результатів лікування 67 пацієнтів з РПЗ та дистальною біліарною обструкцією не показало відмінності між ефективністю застосування та кількістю реінтервенцій ЕБС та антеградним ЕБС під контролем УЗД [12], але постановка останнього, порівняно з методикою ЧЧХС мала нижчу частоту повторного втручання (80,4 % проти 15,7 %,  $p < 0,001$ ) та вищу якість життя пацієнта до радикальної операції за рахунок відсутності зовнішнього дренажа [47]. Проте зроблено висновок, що постановка ЕБС має бути першою лінією мініінвазивного лікування ОЖ [67].

### **Черезшкірна черезпечінкова холангіостомія**

ЧЧХС- поширений лікувальний підхід для досягнення біліарної декомпресії у пацієнтів з ОЖ. Перевагою ЧЧХС є можливість місцевого знеболювання без седації пацієнта, що є домінантою у веденні декомпенсованих пацієнтів. Проте ЧЧХС вважається терапією вибору, якщо біліарне дерево має варіантну анатомію.

Найбільш поширені побічні наслідки, пов'язані з ЧЧХС: ГХ, сепсис, кровотеча, оклюзія, міграція катетера, підтікання жовчі з можливим формуванням біломи чи розвитком біліарного перитоніту. Частота ускладнень коливається від

20 до 25 %, у чверті пацієнтів розвивається рецидив ОЖ [7]. ЧЧХС також може посилювати імунну дисфункцію, перериваючи ентерогепатичну циркуляцію [43].

Питання вибору методу ПБД при ОЖ дискутується у всьому світі, проте поза увагою залишається важливий предиктор вибору дренажа – метастатичний відсів (МВ). В Японії частка досліджень з цього питання становить 4,0-40,4 %. Недоліки застосування передопераційної ЧЧХС обумовлені збільшенням ризику МВ, якщо термін її сягає довше 60 діб, повторними спробами постановки дренажа, використанням кількох пластикових стентів при постановці, а також анатомічними особливостями правої частки печінки (інтимне прилягання діафрагми, очеревини), тому Takahashi і співавтори рекомендують постановку холангіостоми зліва. Результати опублікованого дослідження сформовані на основі 8 досліджень, проведених в Японії, проте в мета-аналіз не були включені РКД, а також зверталася увага на помилки в критеріях відбору груп пацієнтів. Загальна захворюваність у Японії внаслідок МВ становила 18,4 % і була вище, ніж у Кореї – 2,0 %, та порівнянною з відповідними показниками в Нідерландах і США – 16,7 %. Частота виявлення МВ при застосуванні ЕБС і ЧЧХС статистично значущо різнилась – 10,5 і 22 % відповідно ( $p < 0,001$ ). Ця різниця підтверджується і у разі виявлення перитонеального канцероматозу – 10,0 і 20,2 % відповідно ( $p < 0,001$ ). З точки зору статистичних даних питання МВ заслуговує значно більшої уваги у клінічній практиці з формуванням висновків високої якості доказовості [109]. Одно- та багатофакторний аналіз, проведений у дослідженні 2020 р. Z. Shen і співавторами [89], що включало 200 пацієнтів з тяжкою ОЖ, продемонстрував вищу частоту ускладнень у пацієнтів, яким було виконано первинне оперативне втручання, ніж у пацієнтів з ПБД – 80 і 20 % відповідно. Загальні ПО ускладнення виникли у 19 (59,5 %) пацієнтів з рівнем ПА менше 150 мг/л (ВШ=3,03; 95 % ДІ=1,63-5,62;  $p < 0,001$ ), ASA II-III (ВШ=2,27; 95 % ДІ=1,21-4,27;  $p = 0,011$ ). Пряма операція (ВШ=3,88; 95 % ДІ=1,67-8,99;  $p = 0,002$ ) визначена як незалежний фактор ризику ПО ускладнень, а саме ПО кровотечі ступенів В і С ( $p = 0,032$ ) та ПОПН ступенів В і С ( $p = 0,045$ ), порівняно з ПБД за результатами багатофакторного аналізу (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

## Структура та частота ПО ускладнень у пацієнтів, яким виконували ПБД, і пацієнтів, яким ПБД не виконували

Автор, рік	Тип, кількість досліджень, кількість пацієнтів		Локалізація патології	Методика дренування	Частота ускладнень інфекційного характеру, %		р	Структура ускладнень інфекційного характеру
					з ПОБД	без ПОБД		
1	2		3	4	5	6	7	8
F. Scheufele і співавт., 2017 [86]	25 досліджень (n=6214)		ПЗ	ЕБС (ПС, МС), ЧЧХС	9,4	3	0,002	Ранні післяопераційні ускладнення
	22 ретроспективні когортні (n=5748: з ПОБД 3049, без ПОБД 2699)	3 рандомізовані контрольовані (n=466: з ПОБД 238, без ПОБД 228)						
F. Gavazzi і співавт., 2016 [33]	Ретроспективне (n=178: з ПОБД 90, без ПОБД 88)		ГПБЗ	ЕБС (ПС, МС), ЧЧХС	0,4	0,6	0,720	Внутрішньо-черевний абсцес
					8,4	3,3	0,022	Ранова інфекція
					8,4	8,9	0,000	ПОПН
					0,4	0,9	0,21	Біліарна нориця
					0,4	0,2	0,680	Гастростаз
Zi Qin Ng і співавт., 2017	Одноцентрове ретроспективне (n=51: з ПОБД 30, без ПОБД 21)		ГПБЗ	ЕБС (ПС, МС)	16,7 (n=5)	23,8 (n=5)	НД	Бактеріємія
					50 (n=5)	28,6 (n=6)	НД	Ранова інфекція
					53,3 (n=8)	46,7 (n=7)	НД	Внутрішньо-черевний абсцес
K. Sahora і співавт., 2016 [79]	Одноцентрове ретроспективне (n=1000: з ПОБД 500, без ПОБД 500)		ГПБЗ	ЕБС	0,2	0,8	0,156	Бактеріємія
					9	–	0,001	Ранова інфекція
					0,6	1	0,240	Внутрішньо-черевний абсцес
					0,2	0,8	0,156	Релапаротомія
					3	3	0,853	ПОПН
					3	5	0,585	Гастростаз

Продовження таблиці 1.3

1	2	3	4	5	6	7	8
P. Saxena і співавт., 2015 [84]	Одноцентрове ретроспективне (n=60: з ПОВД 30, без ПОВД 30)	ГПБЗ	ЧЧХС	3	7	0,02	Ранова інфекція внутрішньо-черевний абсцес, холангіт, сепсис
Z. Shen і співавт., 2020 [89]	Ретроспективний та крос-секційний аналіз (n=200 – гіпербілірубінемія більше 250 мкмоль/л: з ПОВД 157, без ПОВД 43)	ГПБЗ	ЕБС, ЧЧХС	0	0	0,005	Загальний показник ускладнень
				7,5	0	0,032	Післяопераційна кровотеча класу В
				2,5	2,5	0,045	ПОПН класу С
H.W. Lee і співавт., 2019 [54]	Мета-аналіз (n=32)	ГПБЗ	ЕБС (ПС, МС), ЧЧХС	n=4 (ПС) n=3 (МС) n=52 (ЧЧХС)	n=2	НД	Внутрішньо-черевний абсцес
				n=4 (ПС) n=9 (МС) n=31 (ЧЧХС)	n=6	НД	Ранова інфекція
				n=2 (ПС) n=9 (МС) n=58 (ЧЧХС)	n=9	НД	Післяопераційна кровотеча
M. Bakens і співавт., 2018 [10]	Рандомізоване багатоцентрове (n=609)	ГПБЗ	ЕБС (ПС, МС), ЧЧХС	n=26		НД	Холангіт
A. Celotti і співавт., 2017 [19]	Мета-аналіз (n=892)	ХК	ЕБС	4,8 (n=24)	5,1 (n=20)	0,910	Неспроможність анастомоза
Kai Yan і співавт., 2018	Ретроспективне: n=2178 – з ПОВД 1434 (65,8 %), без ПОВД 744 (34,2 %)	ГПБЗ	ЕБС, ЕНГБС, ЧЧХС	3,5 (n=4)	29,8	НД	НД
F. Scheufele і співавт., 2017 [85]	Ретроспективне: n=272 – з ПОВД 164 (60,3 %) і без ПОВД 108 (39,7 %)	ГПБЗ	ЕБС (ПС, МС), ЧЧХС	7,6 (n=9) 1,2 (n=2)	0,4 (n=2) 5,8 (n=5)	<0,001 <0,001	Бактеріобілія Ранова інфекція

Примітка. ПС – пластиковий стент; МС – металевий стент; ГПБЗ – гепатопанкреатобіліарна зона; ХК – холангіокарцинома; НД – неопубліковані дані.

Отже, виконання ПБД за чіткими показами є важливим методом лікування ОЖПГ. Враховуючи дані літературних оглядів перевага має надаватися постановці ЕБС, проте водночас, доцільність вибору методу декомпресії має обґрунтовуватися індивіально для кожного пацієнта, з оцінкою інформативності діагностичної методики, технічної складності та безпеки її виконання.

### **Біліарна флора та її вплив на частоту післяопераційних ускладнень**

У фізіологічних умовах жовч – це стерильна рідина, мікробна колонізація жовчних проток у нормі не виявляється. Обструкція жовчних шляхів асоціюється з бактеріобілією внаслідок підвищення внутрішньопротокового тиску, спричиняється через порушення синтетичної й імунологічної функцій печінки та руйнування бар'єру слизової оболонки кишечника в результаті транслокації бактерій та ендотоксемії, що призводить до високого ризику сепсису у пацієнтів з ОЖ.

Пацієнти з ОЖПГ мають вищий ризик розвитку бактеріобілії частково внаслідок інвазивних втручань. Найчастіше бактеріобілія представлена моноінфекцією, інвазивне втручання на біліарному тракті сприяє розвитку полімікробної, переважно грамнегативної флори. ОЖ, спричинена пухлиною, може призвести до бактеріобілії приблизно у 25 % пацієнтів. Лише у 2 дослідженнях, до яких було залучено 48 (5,7 %) пацієнтів, наведено порівняльні дані про позитивні посіви жовчі при злоякісних і доброякісних пухлинах – 54 і 21 % відповідно.

За результатами дослідження, у якому взяли участь 526 пацієнтів з протоковою аденокарциномою ПЗ, у 305 (58 %) пацієнтів виявлена бактеріобілія, серед 42 пацієнтів з ампулярним раком позитивна культура жовчі виявлена у 26 (62,0 %), серед 19 пацієнтів з раком дистального відділу ЗЖП 11 (58,0 %) мали позитивний бактеріологічний результат. У дослідженнях Cortes і співавторів із залученням 13 пацієнтів з внутрішньопротоковою папілярно-муцинозною аденокарциномою бактеріобілія виявлена у 5 (38,0 %). Бактеріальна колонізація жовчі спостерігається у більш як 70 % пацієнтів після ЕРХПГ і майже у 100 % пацієнтів після ЕБС [65]. ПБД може призводити до висхідної бактеріальної контамінації.

Розвиток БІ виявляється у 47-100 % пацієнтів з ПБД, інфікування жовчі у даної когорти пацієнтів відбувається у 2 рази швидше, ніж у пацієнтів без ПБД: 63-78 і 31-36 % відповідно [52].

Холецистектомія в анамнезі та минулі епізоди ГХ також асоціюються з підвищеним рівнем бактеріобілії – від 93 до 100 %.

У недавньому мультицентричному дослідженні ПБД визначена, як найсильніший предиктор ПО ранової інфекції [52].

За результатами проведеного багатофакторного аналізу (табл. 1.4) встановлено, що незалежними та статистично значущими факторами ризику БІ є вік, ЕРХПГ в анамнезі, діаметр ЗЖП ( $p < 0,05$ ). Утім, передопераційна медикаментозна терапія при ОЖ класифікується як захист від позитивної культури жовчі ( $p < 0,05$ ) [77].

Таблиця 1.4

#### Мультифакторний аналіз ризиків розвитку біліарної інфекції

Фактор	Культура жовчі				Статистичний показник	
	позитивна		Негативна		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
Вік 60 років і старше	226	10,8	256	12,3	32,061	<0,001
ЕРХПГ в анамнезі	145	6,95	129	6,2	35,551	<0,001
Попередня медикаментозна терапія жовтяниці	161	7,7	315	15,1	6,577	0,010
Діаметр ЗЖП 12 мм і більше	284	13,6	344	16,5	39,981	<0,001

Фактори високого ризику БІ після ЧЧХС такі: старечий вік (65 років і старше), низький рівень пухлинної обструкції, пізня стадія захворювання (III/IV), висока сума балів за шкалою Чайлда-П'ю ( $\geq 11$ ), низький рівень гемоглобіну ( $< 90$  г/л), альбуміну ( $< 35$  г/л), фенотип моноцитів периферичної крові (Treg CD4+ CD25+ cells  $\geq 15$  %) [118].

Пацієнти похилого віку із злякисними новоутвореннями мають високий ризик ПО ускладнень та індекс нутритивного статусу тяжкого ступеня, який корелює з ПО інфекційними ускладненнями з боку рани [74].

Серед збудників БІ переважають грамнегативні (70-80 %), здебільшого *Escherichia coli* та *Klebsiella spp.*, грампозитивні (15-25 %), зокрема *Enterococcus spp.*, бактерії. Анаероби, найчастіше *Bacteroides fragilis*, відносно рідко зустрічаються як ізольована жовчна флора (4-12 %) та кров'яна культура (1-7 %). Пацієнти, у яких сформовано білідигестивний анастомоз та виконано мініінвазивне втручання на жовчних протоках, мають підвищений ризик розвитку анаеробної інфекції. Антибіотики з анаеробним покриттям широко застосовуються у клінічній практиці для лікування інфекції жовчовивідних шляхів навіть за відсутності ізольованих анаеробів [114].

За результатами ретроспективного дослідження Медичного університету Гуансі (Наньнін, Китай) в терміни з січня 2012 по травень 2018 р. позитивна жовчна культура була виявлена у 363 (38,0 %) із 956 пацієнтів, у тому числі у 41 пацієнта із злякисними захворюваннями. Загалом було ідентифіковано 34 види та 375 штамів МО жовчі.

При злякисних захворюваннях ПБЗ переважав штам *Klebsiella pneumoniae* ( $p=0,05$ ), статистично значущої різниці за кількістю штамів *Escherichia coli* ( $p=0,5$ ), *Enterococcus spp.* ( $p=0,2$ ) та *Candida* ( $p=0,8$ ) між групами пацієнтів з доброякісними і злякисними захворюваннями не було [77].

У дослідженнях F. Scheufele і співавторів [85] продемонстровано відмінності бактеріальних культур у групах пацієнтів з ПБД і без ПБД (табл. 1.5).



## Мікробіологічний аналіз позитивної культури жовчі за даними дослідження

## F. Scheufele і співавторів [85]

Мікроорганізми	Група пацієнтів				p
	без ПБД		ПБД		
	n	%	n	%	
Позитивна жовчна культура	22	18,6	167	97,1	<0,001
<i>Escherichia coli</i>	10	45	32	19,2	0,009
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	9	63	37,7	0,008
<i>Enterococcus faecium</i>	1	5	34	20,4	0,084
<i>Enterobacter cloacae</i>	–	–	34	20,4	0,033
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	18	30	18,0	1,000
Other <i>Klebsiella</i> species	1	5	16	9,6	0,698
<i>Citrobacter</i> species	–	–	18	10,8	0,137
<i>Streptococcus</i> species	–	–	21	12,6	0,140
<i>Candida</i> species	–	–	21	12,6	0,135
Інші мікроорганізми	2	9	67	40,1	0,004

ПБД асоціюється з розвитком АБР жовчної флори, що потребує зміни післяопераційної АБТ для лікування чи профілактики інфекції. Підвищена частота інфекційних ускладнень з боку рани спостерігалася у пацієнтів з бактеріобілією [85] (табл. 1.6).

## ПО ускладнення у пацієнтів з позитивними та негативними культурами жовчі

Післяопераційне ускладнення	Жовчна культура				Загальна кількість пацієнтів		p
	позитивна (n=189)		негативна (n=101)		(n=290)		
	n	%	n	%	n	%	
Clavien-Dindo, ступінь $\geq$ III	57	30,2	24	23,8	81	27,9	0,274
Панкреатична фістула	20	10,6	10	9,9	30	10,3	1,000
Кровотеча	31	16,4	16	15,8	47	16,2	1,000
Внутрішньочеревний абсцес	22	11,6	10	9,9	32	11,0	0,699
Ранова інфекція	39/186	21,0	6/97	6,2	45/283	15,9	0,002
Релапаротомія	8	4,2	5	5,0	13	4,5	1,000

К. Sahara і співавтори [79] продемонстрували, що наявність *Enterobacter* і *Citrobacter* у посівах жовчі пацієнтів після ПБД асоціювалася з підвищеним ризиком ПО ранової інфекції.

За результатами літературного огляду В. Muessle і співавторів [65] досліджено вплив позитивної інтраопераційної культури жовчі на ПО ускладнення інфекційного характеру (табл. 1.7).

**Вплив позитивної інтраопераційної культури жовчі на ускладнення  
інфекційного характеру за результатами літературного огляду**

**В. Muessle і співавторів [65]**

Автор, рік	Кількість пацієнтів		Ідентичність мікро- організмів у жовчі і вогнищі інфекції, %	Ускладнення	
	зага- льна	з інфекцій- ними ускла- дненнями			
		n			%
Camman і співавтори, 2016	243	НД*	НД	48	ПОПН, РІ, ГХ, ВЧА, БН
Sahora і співавтори, 2016 [79]	500	НД	НД	54	ПОПН, РІ, ГХ, ВЧА, БН
Herzog і співавтори, 2015	59	НД	НД	59	ПОПН, РІ, ВЧА, БН, П, ІСС
Sourille і співавтори, 2013	175	64	37	34	ПОПН, РІ, ВЧА, БН, П, ІСС
Augenstein і співавтори, 2010	107	41	38	89	НД
Morris-Stiff і співавтори, 2011	280	НД	НД	68	ПОПН, РІ, ВЧА, БН, П
Cortes і співавтори, 2006	79	39	49	49	ПОПН, РІ, ВЧА, П, ІСС
Lermite і співавтори, 2008	56	20	36	71	ПОПН, РІ, ВЧА, П, ІСС
Limongelli і співавтори, 2007	220	90	41	16	ПОПН, РІ, ВЧА, БН
Sudo і співавтори, 2007	91	24	26	30	ПОПН, РІ, ВЧА, БН, П
Howard і співавтори, 2006	138	66	48	42	ПОПН, РІ, ВЧА, БН, П, ІСС
Grizas і співавтори, 2005	64	17	26	8	ПОПН, РІ, БН, П
Karsten і співавтори, 1996	195	НД	НД	48	ПОПН, РІ, ВЧА, П

*Примітка.\** – НД - неопубліковані дані, РІ - ранова інфекція, ГХ - гострий холангіт, ВЧА - внутрішньочеревний абсцес, БН - біліарна нориця, П - пневмонія, ІСС - інфекція сечової системи.

У дослідженні К. Tanaka і співавторів [98] найпоширенішими МО, ізольованими в передопераційних посівах жовчі, були *Enterococcus faecalis* (25,8-29,0 %), *Enterobacter cloacae* (11,3-17,7 %), *Acinetobacter* (9,7-16,1 %) та *Enterococcus faecium* (9,7-14,5 %).

Найпоширеніші МО, виділені з вогнища інфекції в ПО періоді: *Enterococcus faecalis* (25,9-50 %), *Enterobacter cloacae* (22,7-25,9 %), *Enterococcus faecium* (22,7-25,9 %). Відповідність між передопераційними і післяопераційними МО, ідентифікованими у жовчі, становила 22,2-50 % (табл. 1.8).

Таблиця 1.8

**Частота ПО ускладнень відповідно до наявності чи відсутності бактеріальної колонізації жовчі за результатами дослідження К. Tanaka і співавторів [98]**

Ускладнення / кількість досліджень / кількість пацієнтів	Жовчна культура, % (n)	
	позитивна	негативна
ПОПН / 9 / 1532	18 (177)	14 (114)
Внутрішньочеревний абсцес / 9 / 1532	13 (95)	9 (62)
Ранова інфекція / 10 / 1591	32 (253)	10 (73)

Значна зміна в бік колонізації ентерококами та грибами спостерігалася в мікробіомі пацієнтів з ПБД на фоні АБТ та передопераційної ЕРХПГ [113].

Жовчна контамінація MDR МО погіршує ПО результати [70].

За результатами ретроспективного дослідження, проведеного на базі двох німецьких центрів третинної допомоги, виявлено полімікробні культури жовчі. У 78 % пацієнтів емпірична АБТ не охоплювала повного спектру біліарних патогенів. MDR МО були виділені з жовчі у 24 (29,0 %) із 83 пацієнтів. Факторами ризику розвитку MDR МО за даними багатофакторного аналізу ( $p=0,01$ ) визначено ГХ, попередню АБТ та ПБД [75].

## **Антибіотикотерапія у пацієнтів з obturaційною жовтяницею, ускладненою холангітом**

Токійські рекомендації 2018 р. [100] щодо лікування ГХ запроваджують монотерапію інгібіторами бета-лактамаз (цефоперазон-сульбактам, піперацилін-тазобактам) чи карбапенемами або комбінацією фторхінолонів та метронідазолу для покриття анаеробів.

Американське товариство фахівців з інфекційних хвороб (Infections Diseases Society of America – IDSA) рекомендує комбінацію бета-лактамаз та карбапенемів або фторхінолонів з метронідазолом при лікуванні ГХ середнього ступеню тяжкості та тяжкого, а при лікуванні пацієнтів з внутрішньолікарняним холангітом дану схему терапії доповнювати ванкоміцином.

Тривалість АБТ за попередніми даними Токійських рекомендацій 2013 р. становила 2-3 доби у разі легкого і 5-7 діб – середньої тяжкості та тяжкого ГХ. Однак згідно з останніми переглянутими Токійськими рекомендаціями 2018 р. [100] тривалість АБТ становить 4-7 діб з контролем джерела інфекції та оцінкою клінічної відповіді [48].

J. E. Nentzen і співавтори [39] провели на базі трьох клінік Нідерландів дослідження та зробили висновки про необхідність доповнення стандартної схеми АБТ гентаміцином, що забезпечить повне покриття спектру МО у 99 % пацієнтів з ПБД та у 100 % пацієнтів без ПБД.

Раціональна схема АБТ, спрямована на запобігання бактеріобілії, оптимізує результати лікування пацієнтів шляхом уникнення ПО інфекційних ускладнень.

### **Вплив передопераційної біліарної декомпресії на виживаність пацієнтів**

ПДР – єдиний радикальний метод лікування пацієнтів із резектабельним РПЗ та периампулярними пухлинами, водночас це оперативне втручання вважають одним з найбільш травматичних, що погіршує якість життя пацієнта та показники виживаності [14]. ПБД оцінюють як незалежний предиктор ризику розвитку ПО ускладнень з погіршенням показників захворюваності та смертності, що звертає на себе дедалі більшу увагу протягом останніх років. Мета-аналіз, виконаний Н. Moole і співавторами [64], до якого було включено переважно ретроспективні дослідження

та декілька РКД, продемонстрував, що показники смертності пацієнтів з ПБД і без ПБД були рівнозначними. В одноцентровому нерандомізованому дослідженні із залученням 2306 пацієнтів з ОЖ продемонстровано, що ПБД покращує перебіг ПО періоду [88]. За даними рандомізованого дослідження, незважаючи на те що рівень загального білірубіну після ПБД був значно нижчий, ніж у пацієнтів, яким проводили тільки одноетапне лікування, медіана п'ятирічної виживаності становила 16,6 міс, а у пацієнтів без ПБД – 22,2 міс ( $p=0,048$ ) [89]. К. Furukawa і співавтори [32] встановили, що ЕБС асоціюється з гіршими показниками виживаності, а у двох японських мультицентричних рандомізованих дослідженнях ЧЧХС визначено несприятливим прогностичним фактором як щодо перитонеального канцероматозу, так і щодо погіршення показників виживаності [78, 102]. За даними багатофакторного аналізу одноцентрового дослідження виживаність пацієнтів з пухлинами ПБЗ без ПБД була такою самою, як і виживаність пацієнтів з ПБД, передопераційний період становив 1-3 тижні від моменту виконання ПБД, термін, що перевищував 4 тижні з моменту виконання ПБД до операції, асоціювався з гіршою виживаністю [90]. У рандомізованому дослідженні Z. Shen і співавторів [89] визначено гіпербілірубінемію понад 150 мкмоль/л незалежним фактором погіршення прогнозу, тоді як виконання ПБД не було пов'язано з погіршенням показників виживаності. У багатоцентровому дослідженні доведено, що при рівні сироваткового білірубіну 300 мкмоль/л і вище збільшується частота ПО ускладнень і зменшується виживаність після ПДР [83]. За результатами рандомізованого ретроспективного дослідження ПВХ був незалежним фактором погіршення перебігу ПО періоду після ПДР та асоціювався зі зниженим рівнем альбуміну, інтраопераційною крововтратою та вищою частотою інфекційних ускладнень [9]. У ретроспективному аналізі E.P. Darnell і співавторів [23] ПВХ визначено основним фактором ризику, що впливає на виживаність після ПДР з приводу РПЗ. На підставі результатів обсерваційного ретроспективного когортного дослідження M. C. Santos і співавтори [82] повідомили, що тривалість лікування у стаціонарі була значно довшою у пацієнтів з ПБД, але за рівнями ПО ускладнень та 90-денної смертності групи пацієнтів без ПБД і з ПБД не відрізнялися. Ступінь диференціації пухлини G<sub>3</sub>

( $p=0,02$ ) і ПБД ( $p=0,02$ ) були єдиними незалежними змінними, що передбачали погіршення результатів виживаності пацієнтів з РПЗ [60].

Таким чином, виконавши аналіз літератури, можна зробити висновки, що з проблемою ОЖПГ, ускладненою ПВХ, лікарі нерідко зустрічаються в щоденній клінічній практиці. Патофізіологічні зміни, що обумовлюють тяжкість даної патології та впливають на результати лікування є актуальною темою в сучасній хірургії, зокрема питання виконання ПБД, як первинного етапу лікування ОЖ, за даними ряду РКД залишається суперечливим, враховуючи підвищений ризик розвитку ПО ускладнень, АБР бактеріобілії та збільшення рівня смертності, проте дані інших мета-аналізів та РКД свідчать про ефективність даної методики при дотриманні чітких показів її виконання, а оцінка впливу ПБД на колонізацію жовчовивідних шляхів є предметом постійних досліджень поряд з новими місцевими і системними методами лікування. Зазначені твердження свідчать, що дана тема дослідження сьогодні активно вивчається, однак вибір методу біліарної декомпресії та її терміну до операції, схеми консервативного лікування перед операцією, показники, що підтверджують раціональність передопераційної підготовки пацієнта до радикального лікування недостатньо обґрунтовані, що обумовлює необхідність подальшого вивчення.

#### **Матеріали розділу викладені в таких роботах здобувачки:**

– Левченко ЛВ. Обтураційна жовтяниця пухлинного генезу, ускладнена холангітом. Сучасні підходи до лікування. Клінічна хірургія. 2020;87(7-8):63-9. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.7-8.63.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ

#### **2.1. Використані матеріали та складові виконання роботи**

Основа роботи- ретроспективний та проспективний аналіз клінічного матеріалу і результатів лікування 136 пацієнтів з пухлинними процесами ПБЗ, ускладненими ОЖ, які перебували на стаціонарному лікуванні в Київському міському центрі хірургії захворювань печінки, підшлункової залози та жовчних шляхів імені В.С. Земскова на базі КНП «Київська міська клінічна лікарня №10», що є клінічною базою кафедри загальної хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, за період з 2016 по 2021 р. Виконання роботи складалось із 5 основних етапів.

На першому етапі було вивчено характер мікробної флори жовчі на етапах лікування, визначено таксономічну структуру ідентифікованих ізолятів, оцінено фактори, що збільшували ймовірність розвитку АБР мікрофлори жовчі.

Другий етап полягав в аналізі впливу ПБД на частоту та характер ранніх післяопераційних ускладнень. Визначенні кореляційного зв'язку факторів, що сприяли виникненню ПВХ, оцінці його ролі та виявлених інтраопераційних МО жовчі в розвитку ускладнень.

Третій етап передбачав вивчення ролі коефіцієнта С-реактивний протеїн/Преальбумін, як додаткового діагностичного маркера ПВХ та його практичне значення у лікуванні пацієнтів з ОЖПГ.

Четвертий етап полягав в оцінці факторів ризику, що впливають на виживаність пацієнтів з урахуванням виконання ПБД.

На п'ятому етапі було розроблено діагностично-лікувальний алгоритм передопераційної підготовки та оцінено ефективність впровадження комплексного лікування.

Критерії включення хворих у дослідження: ОЖПГ (локалізація – ПЗ, ДПК, ВСДПК, дистальний відділ ЗЖП), морфологічна верифікація первинної пухлини,



резектабельність первинної пухлини ПБЗ, вік хворих старше 18 років, згода пацієнта на участь у дослідженні та подальшому амбулаторному моніторингу.

Критерії не включення: виконання будь-яких інвазивних втручань на жовчовивідних шляхах з приводу основного захворювання до госпіталізації; холецистектомія в анамнезі в терміни до 6 міс перед діагностуванням основного захворювання; функціональний стан пацієнта, оцінений у 4-5 балів за шкалою ECOG; клас V-VI ризику оперативних втручань за класифікацією ASA; IV клінічна група онкологічних пацієнтів; наявність гострої хірургічної патології, непов'язаної з основним захворюванням; декомпенсована коморбідна патологія; діагностований вірусний гепатит на момент госпіталізації; аутоімунні захворювання печінки; асцит; ускладнення, безпосередньо пов'язані з виконанням біліарної декомпресії – гострий панкреатит, гострий холецистит, перфорація ДПК, кровотеча, персистуюча гіпербілірубінемія та міграція стента до операції, дисфункція (обтурація) стента.

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

Етична частина роботи полягала у роз'ясненні в доступній формі до початку проведення діагностичних та лікувальних заходів усім пацієнтам мети та методів дослідження, можливих ускладнень, потенційних користі та ризиків, можливих очікуваних результатів та переваг, пов'язаних з участю в дослідженні.

Застосовані схеми лікування не збільшували ризику виникнення ускладнень. Перевагою участі в дослідженні було покращення ранніх результатів лікування.

Усі розрахунки виконували за допомогою програм Microsoft Excel, SPSS 22.0 для Windows, використано статистичні пакети MedStat, EZR (R-STATISTICS).

Описова статистика включала розрахунок середнього значення, стандартного відхилення, медіани, ДІ, ВР, ВШ, ЗАР, КХПІ. Порівняльний аналіз за якісними ознаками проведений з використанням критеріїв  $\chi^2$  чи Фішера. Змінні, що вимірювались за шкалою відносин і мали правильний розподіл, порівнювали із застосуванням t-критерію Ст'юдента, у разі неправильного розподілу змінних – із застосуванням U-критерію Манна-Уїтні та W-критерію Вілкоксона. Застосовували також метод кореляційного аналізу з оцінкою коефіцієнтів Фі, V Крамера, Спірмена

(значення  $|r| < 0,3$  вказували на слабкий кореляційний зв'язок,  $0,3 \leq |r| < 0,7$  - кореляційний зв'язок середнього ступеня вираженості,  $|r| \geq 0,7$  - сильний кореляційний зв'язок). Метод лінійної регресії з коефіцієнтом детермінації використовували для визначення впливу різних чинників на результати лікування. Загальну виживаність оцінювали за методом Каплана-Мейєра та порівнювали за логарифмічним ранговим критерієм. Для виявлення прогностично несприятливих факторів, що впливають на виживаність, використано модель пропорційних інтенсивностей Кокса. Множинні порівняння пов'язаних вибірок виконували за допомогою Q-критерію Кохрена, критерію Крускала-Уолліса, критерію Фішера та  $\chi^2$  з урахуванням поправки Бонферроні. Непараметричний критерій Фрідмана використовували при однофакторному дисперсійному аналізі для повторних вимірювань з урахуванням поправки Бонферроні. Статистичну значущість відмінностей у кумулятивних частотах визначали за допомогою бінарної логістичної регресії з побудовою ROC-кривої та обчисленням площі під ROC-кривою (AUC) для визначення факторних ознак, які статистично значущо впливають на ризик випадку з оцінкою якості моделі. Статистично значущими значення якості моделі вважали, якщо показники AUC становили від 0,5 до 1,0 ( $AUC \geq 0,9$  – відмінна якість моделі,  $0,8 \leq AUC \leq 0,9$  – дуже добра,  $0,7 \leq AUC \leq 0,8$  - добра,  $0,6 \leq AUC \leq 0,7$  – задовільна,  $0,5 \leq AUC \leq 0,6$  – погана якість моделі). Нульову гіпотезу (про відсутність відмінностей між змінними) відкидали при значеннях  $p < 0,05$ .

## **2.2. Методи обстеження пацієнтів**

2.2.1. Клінічне обстеження та додаткові методи оцінки стану пацієнта. Первинне обстеження пацієнтів проводили за загальноприйнятою методикою, вивчаючи скарги та симптоми (безбольова жовтяниця, свербіж шкірних покривів, знебарвлення калу, потемніння сечі, втрата маси тіла/анорексія, диспепсія, нудота/блювання, порушення толерантності до глюкози/цукровий діабет, рецидивуючий холангіт, панкреатит), дані анамнезу захворювання і життя, огляду пацієнта, фізикального та лабораторного обстеження.

Критеріями встановлення діагнозу ГХ слугували Токійські рекомендації 2013, 2018 рр. (TG 18/ TG 13 diagnostic criteria for acute cholangitis Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis) та клінічні прояви тріади Шарко – жовтяниця, лихоманка, біль у правому підребер'ї чи пентади Рейнольдса – жовтяниця, лихоманка, біль у правому підребер'ї, гіпотензія, енцефалопатія (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

### Критерії встановлення діагнозу ГХ

<i>A. Системні прояви запального процесу</i>	<p><i>Підозра діагнозу холангіту:</i> 1 одиниця А+1 одиниця В чи С</p> <p><i>Точний діагноз холангіту:</i> 1 одиниця А; 1 одиниця В; 1 одиниця С</p>
A1. Гіпертермія та/або лихоманка	
A2. Лабораторні дані: наявність ознак запалення	
<i>B. Холестаз</i>	
V1. Жовтяниця	
V2. Лабораторні дані: порушення функції печінки	
<i>C. Візуалізація</i>	
C1. Біліарна дилатація	
C2. Наявність етіологічних ознак (стриктури, каменів, стента тощо)	
<i>Порогові значення:</i>	
A1. Гіпертермія > 38 °С	
A2. Рівень лейкоцитів (>10×10 <sup>9</sup> /л, <4×10 <sup>9</sup> /л	
Рівень СРП >1 мг/дл	
V1. Рівень білірубіну >2 мг/дл	
V2. ГГТП (Од/мл) 1,5×верхню межу норми показника	

Аланінамінотрансфераза (АЛТ) (Од/мл) 1,5×верхню межу норми показника	
Аспаратамінотрансфераза (АСТ) (Од/мл) 1,5×верхню межу норми показника	
Ступінь III (тяжкий холангіт) – ГХ, що асоціюється з проявом щонайменше однієї з ознак дисфункції органів/системи	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Кардіоваскулярна дисфункція – гіпотензія, що потребує інотропної підтримки (допамін <math>\geq 5</math> мг/кг/хв чи інших доз норепінефрину)</li> <li>2. Неврологічна дисфункція – порушення свідомості</li> <li>3. Респіраторна дисфункція – <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 300</math></li> <li>4. Ниркова дисфункція – олігурія, рівень сироваткового креатиніну <math>&gt; 2,0</math> мг/дл</li> <li>5. Печінкова дисфункція – протромбінний індекс (ПТІ) (МНВ) <math>&gt; 1,5</math></li> <li>6. Гематологічна дисфункція – кількість тромбоцитів <math>&lt; 100 \times 10^9</math>/л</li> </ol>
Ступінь II (холангіт середньої тяжкості) – ГХ, асоційований з більш як 2 наведеними ознаками	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Кількість лейкоцитів <math>&gt; 12 \times 10^9</math>/л, <math>&lt; 4 \times 10^9</math>/л</li> <li>2. Гіпертермія <math>\geq 39</math> °С</li> <li>3. Вік <math>\geq 75</math> років</li> <li>4. Гіпербілірубінемія (рівень загального білірубіну <math>\geq 5</math> мг/дл)</li> <li>5. Гіпоальбумінемія (<math>&lt; STD</math> – найвища межа норми показника <math>\times 0,7</math>)</li> </ol>

Ступінь тяжкості холангіту визначали за TG18 calculator (<https://www.mdcalc.com/tokyo-guidelines-acute-cholangitis-2018>).

Тяжкий ступінь жовтяниці визначали за рівнем гіпербілірубінемії >250 мкмоль/л [28, 83, 89].

Для підтвердження ПН у пацієнтів з ОЖПГ використано сукупну класифікацію на основі попередніх даних літературних джерел та клінічних рекомендацій\* (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

### Класифікація печінкової недостатності у пацієнтів з ОЖПГ

Критерій	Патологічні зміни і клінічна значимість	Ступінь тяжкості <sup>1</sup>
Аланінамінотрансфераза (АЛТ) Аспартатамінотрансфераза (АСТ)	Гепатоцелюлярне пошкодження при значенні показника >1,5х верхньої межі норми <sup>2</sup>	1,5-5×верхня межа норми показника-середній ступінь тяжкості >5х верхня межа норми-тяжкий ступінь
Рівень білірубину ПТІ МНВ (INR)	Гостре порушення функції печінки <sup>2-3</sup>	171 мкмоль/л ≥40 % >1,5
Рівень альбуміну	Порушення білково-синтетичної функції <sup>4</sup>	30-35 г/л: середній ступінь тяжкості <30 г/л: тяжкий ступінь
ПТІ	Порушення білково-синтетичної функції <sup>4</sup>	40-70 %: середній ступінь тяжкості <40 % тяжкий ступінь

*Примітки:*

1 – Ступінь тяжкості визначено на основі класифікації Donelli M.G. та співавт., 1998 з модифікацією [29].

2 – Гепатоцелюлярне пошкодження визначено на основі Tokyo Guidelines рекомендацій, 2018 [100].

3 – Гостре порушення функції печінки визначено на основі класифікації Xing T.J., 2017, Китай [116].

4 – Порушення білково-синтетичної функції визначено на основі Tchambaz L. et al., 2006, Швейцарія [99].

Лабораторні дослідження виконували на аналізаторі Roche/Hitachi cobas c 311. Визначали загальний аналіз крові та сечі, коагулограму методом детекції згустка (норма: ПТІ > 70 %, МНВ: 0,85-1,2, рівня фібриногену 2-4 г/л). Проводили біохімічне дослідження крові колориметричним методом: визначали рівні загального білка (норма 57-82 г/л), альбуміну (норма 35-50 г/л), білірубіну (норма: 8,5-20,5 мкмоль/л – загальний, до 7 мкмоль/л – прямий), креатиніну (норма 61-108 мкмоль/л – для чоловіків, 48-77 мкмоль/л – для жінок), амілази крові (норма 13-53 Од/л), сечовини (норма 1,7-8,3 ммоль/л), глюкози (норма 4,1-6,0 ммоль/л), вміст електролітів визначали іонселективним методом (норма:  $K^+$  3,5-5,5 ммоль/л,  $Na^+$  132-146 ммоль/л,  $Cl^-$  99-109 ммоль/л,  $Ca^{2+}$  1,09-1,35 ммоль/л), активність трансаміназ – методом спектрофотометрії: АЛТ (норма до 41 Од/л – для чоловіків, до 31 Од/л – для жінок), АСТ (норма до 41 Од/л – для чоловіків, до 31 Од/л – для жінок), групу крові – за системами АВО, резус-фактор – за моноклональними антитілами, RW, Hbs-Ag, Anti-HCV – хемолюмінесцентним імуноаналізом, ПЛР Real-Time HBV, HVC – якісно.

Онкомаркери СА19-9 та РЕА (СЕА) досліджували методом імуноферментного аналізу (норма СА19-9 до 37 Од/мл, норма РЕА/СЕА для чоловіків: куріння «так» – <6,3, «ні» – <3,3, для жінок: куріння «так» – <4,8, «ні» – <2,5).

Імунотурбідиметричним методом визначали рівні СРП (норма <10 мг/л), ПА (норма 200-400 мг/л); фермент-зв'язувальним флуорисцентним аналізом – рівень прокальцитоніну (норма <0,1 нг/мл).

Коефіцієнт СРП/ПА розраховували за формулою 2.1:

$$\text{СРП/ПА} = \frac{\text{рівень СРП}}{\text{рівень ПА}} \quad (2.1)$$

де СРП – С-реактивний протеїн, мг/л;

ПА – преальбумін, мг/л.

Для визначення референтної норми коефіцієнта СРП/ПА та порівняння отриманих результатів при ПВХ нами було визначено значення даного коефіцієнта у 30 здорових осіб віком від 24 до 44 років.

Медіана значення коефіцієнта СРП/ПА у здорових осіб становила 0,01 (0,01-0,02 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>), максимальне значення – 0,03, мінімальне - 0,002.

Комплекс передопераційного дообстеження включав електрокардіографічне дослідження у стандартних відведеннях, оглядову рентгенографію органів грудної порожнини, додаткові дослідження з приводу супутніх захворювань та консультації суміжних спеціалістів проводили за показаннями. Термометрію проводили за стандартною методикою в аксиллярній ділянці (для розрахунків обирали максимальний показник упродовж доби).

Вказані дослідження проведені всім пацієнтам. Загальний стан пацієнта (Performance status) оцінювали за шкалою ECOG.

З метою передопераційної підготовки пацієнтів з пухлинами ПБЗ проводили корекцію розладів гомеостазу, порушень метаболічних процесів, спричинених як самим захворюванням, біліарним блоком, так і ПН, супутніми захворюваннями. Обсяг доопераційної терапії залежав від тривалості захворювання, ступеня вираженості його основних симптомів. Передопераційний статус пацієнта оцінювали за шкалою Американського товариства анестезіологів (American Society of Anesthesiologists - ASA).

2.2.2. Інструментальні методи дослідження. Інструментальні методи діагностики включали: оглядову рентгенографію органів грудної порожнини, УЗД, езофагофіброгастроуденоскопія (ЕФГДС), ЕРХПГ, КТ органів ПБЗ з внутрішньовенним контрастним болюсним посиленням або МРТ+МРХПГ. За наявності післяопераційної зовнішньої біліарної нориці чи панкреатичної нориці виконували рентгенконтрастну фістулографію.

Матеріал для цитологічного та гістологічного досліджень забирали за допомогою доопераційної тонкоіголкової аспіраційної біопсії і/або трепан-біопсії ПЗ під ультразвуковим контролем, доопераційних ендоскопічних способів (біопсія ВСДПК і/або слизової оболонки задньої стінки ДПК), інтраопераційної інцизійної чи ексцизійної біопсії ПЗ і лімфатичних вузлів.

**УЗД органів черевної порожнини**, яке вважали скринінговим методом, було виконано всім пацієнтам. Дослідження виконували з використанням апаратів Philips Austria HD11XE та ESAOT Caris plus у режимі реального часу. Апарати оснащені конвексним датчиком 3,5 МГц, лінійним датчиком 3,5 МГц, призначеним для черезшкірних інтервенцій (пункції, лікувальне та діагностичне дренування). УЗД у разі виявлення патології ПБЗ виконували за загальноприйнятою методикою сонографічних досліджень. Вивчали стан печінки, жовчних проток, ПЗ, отримували дані про характер супутньої патології органів черевної порожнини. Прямою сонографічною ознакою пухлин ПБЗ вважали розширення в проекції даних структур (виявлення об'ємних новоутворень), зміну ехоструктури ураженої частини, нечіткість контурів у зоні ураження. До непрямих ознак відносили розширення внутрішньопечінкових жовчних проток, збільшення розмірів жовчного міхура, розширення головної протоки ПЗ, гастро- і дуоденостаз. Також звертали увагу на ураження регіонарних лімфатичних вузлів, метастази в печінку, деформацію магістральних судин. Про метастатичне ураження лімфатичних вузлів робили висновок за наявності таких ознак: кругле або овальне гомогенне гіпоехогенне утворення розміром більше 10 мм з чіткими краями. Ультразвукове доплерівське сканування ПЗ з кольоровим картографуванням дозволяло візуалізувати інфільтрацію стінок і компресію ворітної вени та брижових судин, що свідчило про екстрапанкреатичне розповсюдження пухлинного процесу і допомагало визначитись з можливістю проведення радикального хірургічного лікування.

#### **КТ органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням**

КТ-ознаки РПЗ: незмінена частина ПЗ контрастується краще, ніж уражені пухлиною ділянки органа, васкуляризація яких знижена. У результаті зростає різниця у денситометричних показниках щільності між нормальними і ураженими пухлиною частинами залози і точність діагностики патологічних осередків підвищується, локальне збільшення розмірів органа з деформацією (нерівність) контуру залози, слабке накопичення контрасту (більше у відтерміновану фазу).

Панкреатичні пухлини є десмопластичними і гіповаскулярними, тому на КТ-сканах вони гіпоізоденсні в артеріальну фазу контрастування.



Непрямі КТ-ознаки обумовлюються компресією пухлиною загальної жовчної протоки і протоки ПЗ та ДПК. При новоутворенні головки ПЗ визначається синдром "подвійної протоки" ("double duct sign") – дилатація і "обрив" загальної жовчної протоки і головної протоки ПЗ (>3 мм) одночасно. Візуалізуються розширені внутрішньо- і позапечінкові жовчні протоки і розширена головна протока ПЗ. Атрофія та зниження контрастування паренхіми ПЗ дистальніше новоутворення. Проростання пухлини до заочеревинного простору призводить до втрати диференціації парапанкреатичної клітковини, деформації і інфільтрації верхньобрижової і ворітної вен, компресії нижньої порожнистої вени й аорти. Ураження пухлиною стінки ДПК і проростання пухлини до порожнини кишки діагностують на підставі локального звуження просвіту і змін рельєфу слизової оболонки, наявності супрастенотичного розширення кишки й уповільнення евакуації контрасту із шлунка. Виявлення ознак портальної гіпертензії, асцити, метастатичного ураження печінки свідчить про генералізацію ракового процесу та вказує на доцільність виконання тільки паліативного хірургічного втручання.

КТ-семіотика раку ВСДПК ґрунтується на виявленні непрямих ознак захворювання: біліарної гіпертензії, розширення додаткової протоки ПЗ, збільшення панкреатичних, панкреатодуоденальних, парааортальних лімфатичних вузлів, лімфатичних вузлів воріт печінки та асцити.

КТ-семіотика раку дистального відділу ЗЖП: при внутрішньовенному болюсному контрастуванні відмічається слабе посилення об'ємного утворення, дистального відділу ЗЖП, інколи – повна відсутність контрастного посилення в артеріальній фазі, що вказує на гіперваскулярність пухлини. Також інформативним критерієм є дилатація жовчного міхура і розширення ЗЖП на рівні пухлини, при цьому необхідно оцінити конкретно, який відділ холедоха уражений – розширення холедоха до інтрапанкреатичної частини може вказувати на новоутворення головки ПЗ чи дистального відділу ЗЖП, розширення проток до рівня ВСДПК з більшою вірогідністю вказує на новоутворення ВСДПК чи дистального відділу ЗЖП. Відсутність кальцифікатів у межах об'ємного утворення,

відсутність розширення додаткової протоки ПЗ, регіонарна лімфаденопатія також можуть бути діагностичним критерієм пухлини дистального відділу ЗЖП.

Атрофічні зміни тіла і хвоста ПЗ – допоміжні критерії пухлин ПБЗ.

Доцільність застосування кожного із методів декомпресії обґрунтували декількома факторами: інформативність діагностичної методики, можливість трансформації діагностичної маніпуляції в ефективне лікувальне втручання, безпека (вірогідність ускладнень та ступінь тяжкості) та технічна складність методу.

З метою черезшкірного черезпечінкового дренивання під ультразвуковим контролем використовували холангіостомний набір, що включав голку Chiba 16-18 J, дротяний провідник, пластиковий дилататор-буж для формування ходу у м'яких тканинах, дренажну трубку. Дренивання проводили за такою методикою. Під місцевою анестезією у місці запланованого дренивання під контролем УЗД виконували пункцію малої (субсегментарної) жовчної протоки, після отримання жовчі через голку в жовчну протоку заводили дротяний провідник до відчуття перешкоди. Голку видаляли. Виконували бужування ходу навколо провідника у м'яких тканинах до печінки. По провіднику проводили в жовчне дерево дренажну трубку. Провідник видаляли. Після отримання по дренажу відтоку жовчі аспіраційно виконували її забір у стерильний шприц та після виконання контрольного УЗД, що дозволяло визначити місце розташування дренажу, останній фіксували до шкіри.

ЕФГДС виконували за показаннями фіброгастродуоденоскопом Fujinon PS2-NS (Японія) усім пацієнтам. ЕРХПГ та ЕБС виконували з використанням дуоденоскопів Olympus TJF type 30 та Olympus JF type 100. При виконанні ЕРХПГ як контрастну речовину використовували 30 % розчин тріомбразу.

Оглядали слизову оболонку шлунка і ДПК, особливу увагу звертали на розмір і структуру ВСДПК. За необхідності дослідження доповнювали біопсією чи лікувальними інвазіями: ЕПСТ, ЕБС. Ознаками злоякісного новоутворення ВСДПК при дуоденоскопічному обстеженні вважали наявність розростань щільної ригідної тканини в області ВСДПК за типом "цвітної капусти", що кровоточили при контакті (при екзофітному рості пухлини). У разі ендофітного росту пухлини ВСДПК

спостерігали його вибухання, гіперемію та наявність крововиливів на слизовій оболонці. При ендоскопічній картині раку головки ПЗ виявляли лише непрямі ознаки розвитку пухлини: вибухання задньовнутрішньої стінки цибулини і медіальної стінки вертикальної частини ДПК, вибухання задньої стінки пілороантрального відділу шлунка, згладженість та відсутність складок слизової оболонки і ригідність стінок ДПК, яка могла бути покрита точковими крововиливами. При великих розмірах пухлини відмічали стиснення трьох відділів ДПК з деформацією пілоричного жому і стенозуванням просвіту кишки. Зміни головної протоки ПЗ при ЕРХПГ мали вигляд поперечного обриву при обструктивному типі пухлинного ураження або локального стенозу з нерівними контурами при стенозуючому типі раку головки ПЗ.

ЕБС виконували за допомогою пластикового стента (Cotton-Leung Biliary Stent 10 Fr- CLSO-10-5). Методика полягала у канюляції холедоуху нітиноловим провідником з гнучким кінчиком за яким проводили катетер у жовчну протоку. Виконували контрастування жовчних протоків з уникненням тугого наповнення, з подальшою субтотальною папілосфінктеротомією, у жовчні протоки через катетер заводили струну-провідник проксимальніше за стеноз, далі по провіднику заводили систему доставки стента, проксимальний кінець стента розташовувався на 1,5-2 см вище стриктури, дистальний кінець стента виступав на 1,5-2см в ДПК.

Резектабельність пухлини оцінювали за критеріями NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)).

Стадію пухлини визначали за класифікацією TNM (7-е та 8-е видання).

Використання комплексного передопераційного обстеження пацієнтів дозволило правильно встановити передопераційний діагноз, попередньо визначити стадію процесу та правильно спланувати обсяг оперативного лікування.

Оперативне лікування проводили за стандартною методикою – гастропанкреатодуоденальна резекція за Whipple, операція Nakao, Traverso-Longmire.

2.2.3. Загальна характеристика пацієнтів. Усі 136 пацієнтів, які брали участь у дослідженні, були розподілені на дві групи: група А – 84 пацієнти, яким виконували ПБД, група В– 52 пацієнти, яким ПБД не виконували. Обидві групи пацієнтів були порівняні за нозологією та об'ємом радикального оперативного втручання і відрізнялися лише наявністю чи відсутністю попередньої біліарної декомпресії (табл. 2.3, 2.4).

Таблиця 2.3

**Порівняльна характеристика пацієнтів досліджуваних груп**

Характеристика	Група пацієнтів		р
	А (n=84)	В (n=52)	
Вік, роки*	62 (56-69)	61 (55-67)	0,6
Стать, n ( %)			
Ч	50 (59,5)	26 (50)	0,06
Ж	34 (40,5)	26 (50)	
ІМТ, кг/см <sup>2</sup>	26,4 (23,8-28,6)	26,7 (24-28,4)	0,4
Супутня патологія, n ( %)	45 (54)	24 (46)	0,08
Клас ASA, n ( %)			
II	3 (3,6)	2 (3,9)	0,7
III	21(25)	22 (42,3)	0,06
IV	60 (71,4)	28 (53,8)	0,06

*Примітка.* \* – медіана (Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>).

**Порівняльна характеристика основного пухлинного захворювання у  
досліджуваних групах**

Характеристика	Усього пацієнтів (n=136)		Група пацієнтів		p
	n	%	А (n=84)	В (n=52)	
<b>Гістологічний тип пухлини</b>					
Аденокарцинома	136	100	84	52	1,0
<b>Ступінь гістологічної диференціації</b>					
G2	109	80,1	69	40	0,6
G3	27	19,9	15	12	
<b>Локалізація первинної пухлини</b>					
ПЗ	85	62,5	56	29	0,3
ЗЖП	21	15,4	9	12	0,8
ВСДПК	26	19,1	16	10	0,8
ДПК	4	2,9	3	1	0,9
<b>TNM студіювання</b>					
T1	12	8,8	5	7	0,2
T2	73	53,6	47	26	0,6
T3	45	33,1	28	17	0,9
T4	6	16,7	4	2	0,9
N0	98	72,1	56	42	0,1
N1	38	27,9	28	10	
M0	136	100	84	36	1

Продовження таблиці 2.4

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
<b>Клінічне студіювання</b>					
стадія I	91	67	56	35	0,9
стадія II	39	29	24	15	0,8
стадія III	6	4	4	2	0,9
<b>Об'єм оперативного втручання</b>					
за Whipple	123	90,4	77	46	0,8
сегментарна, крайова резекція ворітної вени	5	3,7	4	1	0,7
за Traverso-Longmire	9	6,6	7	2	0,5
за Nakao	4	2,9	1	3	0,2
<b>Об'єм лімфаденектомії</b>					
Стандартна	112	82,4	66	46	0,2
Розширена	24	17,6	18	6	
R0-резекція	136	100	84	52	1
Післяопераційні ускладнення	44	32,4	31	13	0,2
Ад'ювантна поліхіміотерапія за схемою FOLFIRINOX, Modified FOLFIRINOX чи Gemcitabine/Capecitabine	116	85	71 (85 %)	45 (87 %)	0,9

Серед 84 пацієнтів групи А з ПБД 56 (66,7 %) пацієнтам виконано ЕБС, 28 (33,3 %) – ЧЧХС. Супутню патологію (коморбідні стани) виявлено у 69 (50,7 %) із 136 пацієнтів (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

**Характер супутньої патології пацієнтів з ОЖПГ**

Супутні захворювання	Кількість пацієнтів (n=69)	
	n	%
Гіпертонічна хвороба	19	27,5
I стадія	5	
II стадія	10	
III стадія	4	
Ішемічна хвороба серця	27	39,1
Серцева недостатність		
I ступеня	15	
II ступеня	12	
Хронічний гастрит, гастродуоденіт	8	11,6
Жовчнокам'яна хвороба	8	11,6
Хронічний гепатит за даними УЗД органів черевної порожнини (підвищена ехогенність паренхіми печінки)	28	40,6
Хронічне обструктивне захворювання легень	4	5,8
ЦД 2-го типу, стадія субкомпенсації	15	21,7
інсулінзалежний варіант	5	
Хронічний пієлонефрит	2	2,9
Посттромбофлебітичний синдром, хронічна венозна недостатність	2	2,9
Гіпотиреоз	4	5,8
Гіпотрофія	4	5,8
Ожиріння	19	27,5
1–2 ступеня	11	
3 ступеня	8	

Медіана тривалості жовтяниці до госпіталізації у пацієнтів групи А становила 16 діб (14-26  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) та статистично значучо відрізнялася від відповідного показника пацієнтів групи В – 3 доби (2-4  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p=0,001$  (рис. 2.1).

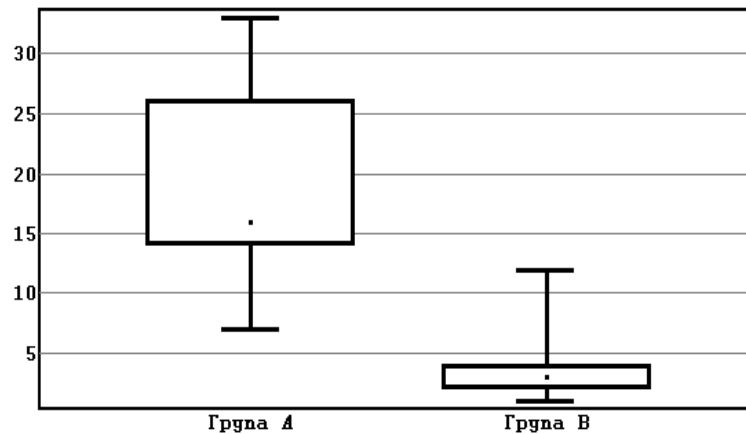


Рис. 2.1. Точкова та інтервальна оцінка тривалості ОЖ на момент госпіталізації

Середнє значення кількості лейкоцитів ( $X \pm SD$ ) при госпіталізації у групі А становило  $(11,36 \pm 2,85) \times 10^9/\text{л}$ , групі В –  $(9,14 \pm 2,03) \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$  (рис. 2.2).

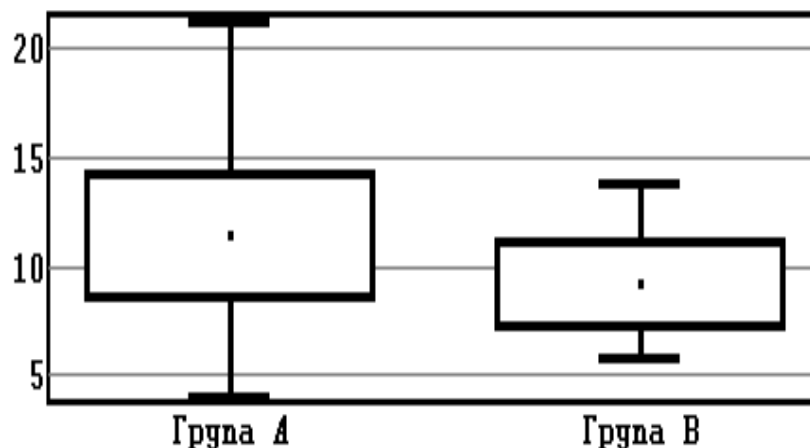


Рис. 2.2. Точкова та інтервальна оцінка кількості лейкоцитів на момент госпіталізації



На момент операції показник середньої кількості лейкоцитів у пацієнтів групи А (з ПБД) становив  $(7,9 \pm 1,38) \times 10^9/\text{л}$ , у пацієнтів групи В (без ПБД) –  $(7,7 \pm 1,31) \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,32$ . Рівень білірубіну крові  $>250$  мкмоль/л виявлено у 56 (66,7 %) пацієнтів групи А ( $p=0,01$ ). Медіана показника гіпербілірубінемії у групі А (ПБД) становила 271 мкмоль/л (227-296  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), у групі В (без ПБД) – 76 мкмоль/л (56-90  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p=0,001$  (рис. 2.3).



Рис. 2.3. Точкова та інтервальна оцінка рівню білірубіну на момент госпіталізації

Показники активності трансаміназ на момент госпіталізації у групах відрізнялися. Рівень АЛТ (рис. 2.4) у групі А становив 326 Од/л (297-418  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), у групі В 122 Од/л (97-156  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p=0,001$ , АСТ – відповідно 223 Од/л (174-294  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) і 99 Од/л (84-127  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p=0,001$  (рис. 2.5).

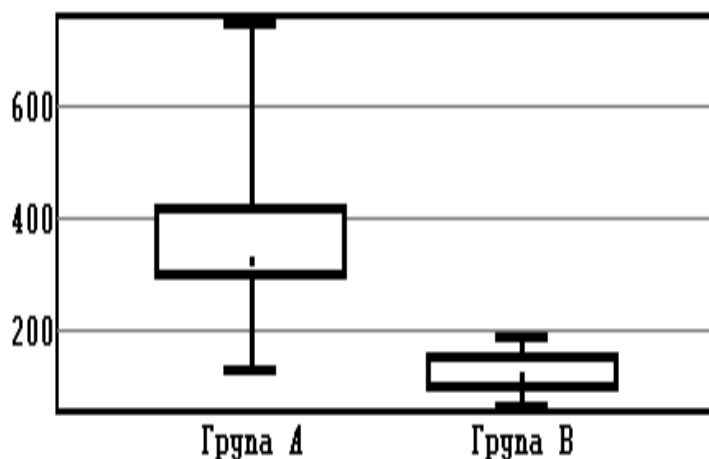


Рис. 2.4. Точкова та інтервальна оцінка рівню АЛТ на момент госпіталізації

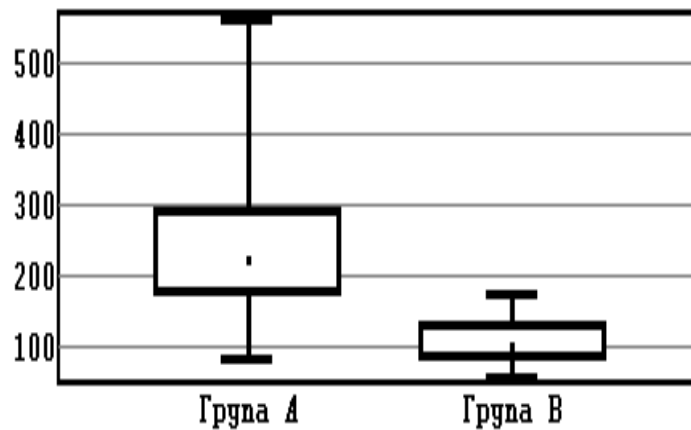


Рис. 2.5. Точкова та інтервальна оцінка рівню АСТ на момент госпіталізації

Рівень АЛТ ( $X \pm SD$ ) на момент операції групі А становив  $(79,8 \pm 16,2)$  Од/л, у групі В –  $(79,4 \pm 12,6)$  Од/л ( $p=0,38$ ), рівень АСТ – відповідно  $(77,7 \pm 13,4)$  Од/л і  $(78,3 \pm 11,5)$  Од/л ( $p=0,63$ ).

Перед оперативним втручанням рівень білірубіну в групі А становив 46 мкмоль/л (25-73  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), у групі В – 28 мкмоль/л (21-38  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p=0,27$  (рис. 2.6).

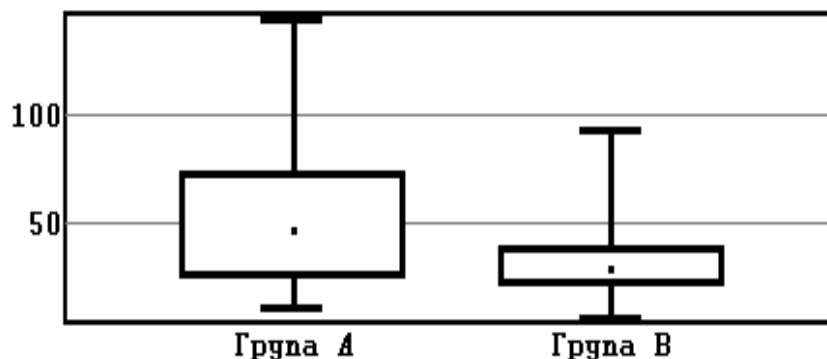


Рис. 2.6. Точкова та інтервальна оцінка рівню білірубіну на момент операції

У пацієнтів групи А рівень альбуміну до моменту ПБД відрізнявся від аналогічного показника пацієнтів групи В на момент госпіталізації. Медіана рівня альбуміну становила відповідно 25 г/л (23-28  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) і 38 г/л (32-40  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p=0,001$  (рис. 2.7).

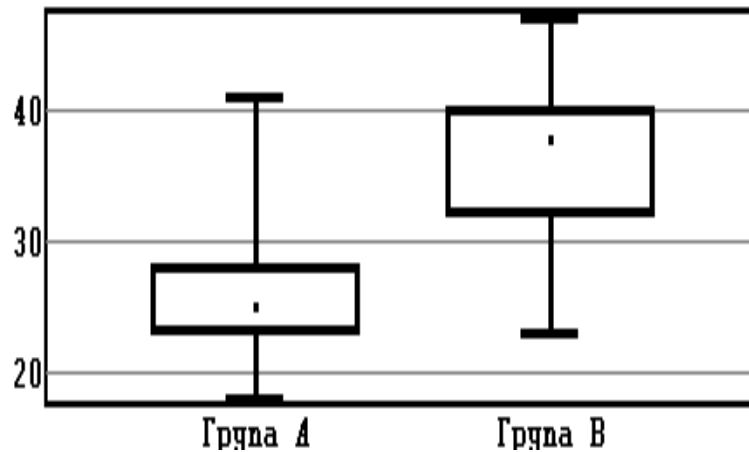


Рис. 2.7. Точкова та інтервальна оцінка рівню альбуміну на момент госпіталізації

За медіаною рівня альбуміну на момент операції між групами статистично значущої різниці не виявлено – відповідно 41 г/л (39-42  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) і 42 г/л (40-44  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p=0,13$  (рис. 2.8).

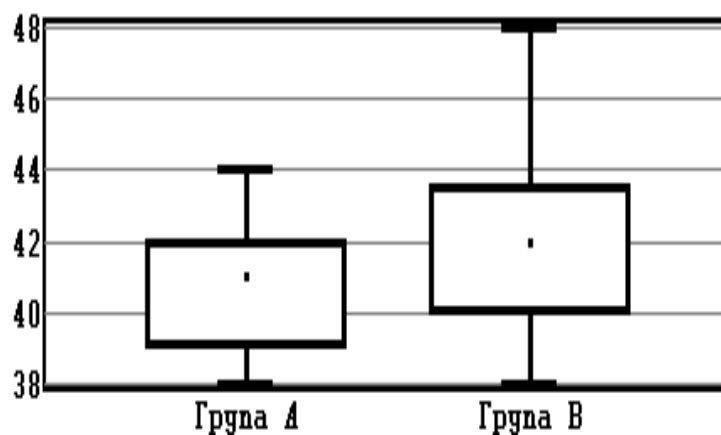


Рис. 2.8. Точкова та інтервальна оцінка рівню альбуміну на момент операції

За рівнем маркера СА 19-9 статистично значущо групи не відрізнялися, медіана показників становила 197 Од/л (49-356  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) у групі А і 282 Од/л (82-347  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) у групі В ( $p=0,42$ ).

ПВХ діагностовано у всіх пацієнтів групи А (ПДБ): у 48 (57,1 %) – I ступеня тяжкості, у 36 (42,9 %) – II ступеня тяжкості. Серед пацієнтів групи В (без ПБД) холангіт I ступеня тяжкості виявлено у 21 (40,4 %) пацієнта, у решти 31 (59,6 %) пацієнта були прояви холестазу. Обидві групи пацієнтів за наявністю холангіту

I ступеня статистично значущо не відрізнялися ( $p=0,09$ ). Статистично значущо групи відрізнялися між собою за наявністю холангіту II ступеня ( $p=0,001$ ) та холестазу без проявів холангіту ( $p=0,001$ ). У всіх пацієнтів групи А було діагностовано печінкову недостатність: середнього ступеня тяжкості – у 52 (61,9 %) пацієнтів, тяжкого- у 32 (38,1 %) пацієнтів. У 8 (15,4 %) з 52 пацієнтів групи В було діагностовано печінкову недостатність: середнього ступеня тяжкості – у 6 (11,5 %) пацієнтів і 2 (3,8 %) пацієнтів - тяжкого ступеня,  $p<0,001$ . Порушення БСФ було діагностовано у 48/84 (57,1 %) пацієнтів групи А та у 9/52 (17,3 %) пацієнтів групи В,  $p<0,001$ .

Тривалість від моменту ПБД до оперативного лікування становила 16 діб (13-21  $Q_I$ - $Q_{III}$ ). У групі пацієнтів без ПБД тривалість від моменту госпіталізації до операції становила 5 діб (4-7  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p<0,01$  (рис. 2.9).

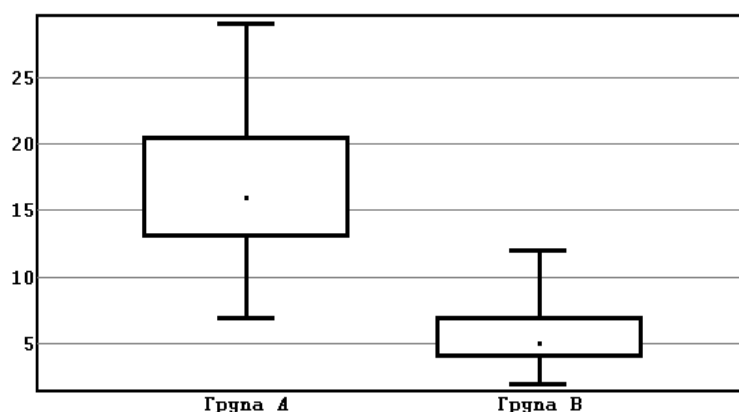


Рис. 2.9. Точкова та інтервальна оцінка передопераційного періоду у пацієнтів досліджуваних груп

Тривалість операції та об'єм інтраопераційної крововтрати також статистично значущо відрізнялися в обох групах пацієнтів. Медіана тривалості операції становила 400 хв (356-433  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) у групі А, 375 хв (338-405  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) у групі В,  $p=0,004$  (рис. 2.10), об'єм інтраопераційної крововтрати – відповідно 350 мл (300-500  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) і 300 мл (200-300  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p=0,007$  (рис. 2.11).

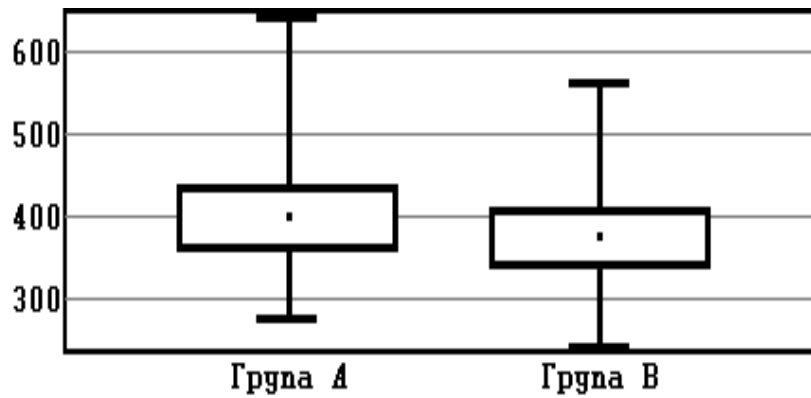


Рис. 2.10. Точкова та інтервальна оцінка тривалості операції у пацієнтів досліджуваних груп

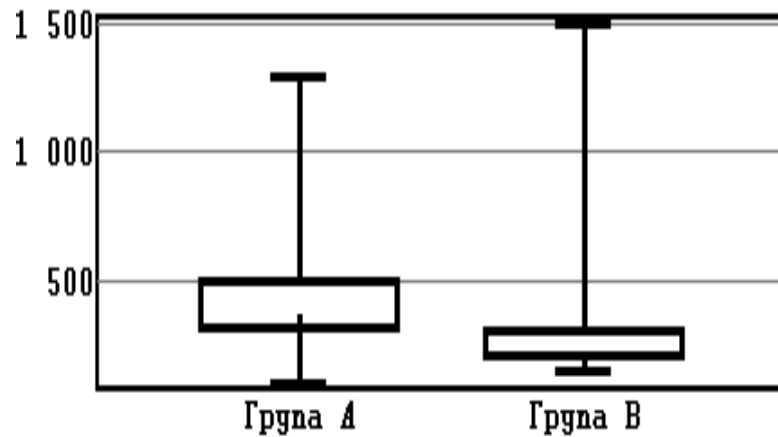


Рис. 2.11. Точкова та інтервальна оцінка об'єму інтраопераційної крововтрати

Медіана терміну лікування пацієнтів у стаціонарі становила 19 (14-28  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) діб у групі А і 24 (13,5-31,5  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) діб у групі В ( $p=0,17$ ).

Для оцінки ефективності лікування пацієнтів додатково обрана когорта з 32 пацієнтів (група С), яким було виконано ПБД та застосовано розроблений алгоритм лікування (Додаток А). Порівняльна характеристика пацієнтів групи С та основного пухлинного захворювання представлена у таблицях 2.6, 2.7.

## Порівняльна характеристика пацієнтів груп дослідження

Характеристика	Група пацієнтів			p
	A (n=84)	B (n=52)	C (n=32)	
Вік, років*	62 (56–69)	61 (55–67)	61 (46–73)	0,72
Стать, n (%)				
Ч	50 (59,5)	26 (50)	18 (56,2)	0,55
Ж	34 (40,5)	26 (50)	14 (43,8)	
ІМТ*, кг/см <sup>2</sup>	26,4 (23,8–28,6)	26,7 (24–28,4)	25,3 (18,4–35,1)	0,1
Супутня патологія, n (%)	45 (54)	24 (46)	14 (44)	0,55
Клас ASA, n (%)				
II	3 (3,6)	2 (3,9)	2 (6,3)	0,77
III	21 (25)	22 (42,3)	11 (34,4)	0,11
IV	60 (71,4)	28 (53,8)	19 (59,3)	0,08

Примітка. \* – аналіз Крускала-Уолліса, медіана (Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>).

**Порівняльна характеристика пацієнтів з аденокарциномою панкреатобіліарної зони у досліджуваних групах**

Характеристика	Група пацієнтів, n (%)			p
	A (n=84)	B (n=52)	C (n=32)	
<b>Гістологічний тип пухлини</b>				
Аденокарцинома	84	52	32	
<b>Ступінь гістологічної диференціації</b>				
G2	69 (82,1)	40 (76,9)	24 (75)	0,05
G3	15 (17,9)	12 (23,1)	8 (25)	
<b>Локалізація первинної пухлини</b>				
ПЗ	56 (66,7)	29 (55,8)	19 (59,3)	0,54
ЗЖП	9 (10,7)	12 (23)	7 (21,9)	
ВСДПК	16 (19)	10 (19,2)	6 (18,8)	
ДПК	3 (3,6)	1 (2)	0 (0)	
<b>TNM студіювання</b>				
T1	5 (6)	7 (13,5)	1 (3,1)	0,46
T2	47 (56)	26 (50)	19 (59,4)	
T3	28 (33)	17 (32,7)	11 (34,4)	
T4	4 (5)	2 (3,8)	1 (3,1)	
N0	56 (67)	42 (81)	24 (75)	0,14
N1	28 (33)	10 (19)	8 (25)	
M0	84 (100)	36 (100)	32 (100)	
<b>Клінічне студіювання</b>				
стадія I	56 (66)	35 (67)	21 (66)	0,56
стадія II	24 (29)	15 (28)	10 (31)	
стадія III	4 (5)	2 (5)	1 (3)	
<b>Об'єм оперативного втручання</b>				
за Whipple	77 (92)	44 (85)	32 (100)	0,5
<b>Об'єм лімфаденектомії</b>				
Стандартна	66 (79)	46 (88)	24 (75)	0,2
Розширена	18 (21)	6 (12)	8 (25)	
R0-резекція	84 (100)	52 (100)	32 (100)	

*Примітка.* \* - аналіз Крускала-Уолліса.

Коморбідні стани спостерігалися у 14 (44 %) пацієнтів та мали комбінований характер: у 3 пацієнтів в анамнезі ЦД 2 типу, стадія субкомпенсації (у 1 з них інсулінзалежний варіант), у 6 пацієнтів- гіпертонічна хвороба I–II стадії, у 3 пацієнтів- хронічний калькульозний холецистит, у 2 пацієнтів (варикозна хвороба нижніх кінцівок).

Клінічна характеристика пацієнтів представлена у таблиці 2.8.

Таблиця 2.8

**Клінічна характеристика пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу, ускладненою холангітом у групах дослідження**

Показник	Група пацієнтів, Ме (Q <sub>I</sub> -Q <sub>III</sub> )					
	A (n=84)	C (n=32)	p	B (n=52)	C (n=32)	p
<i>I</i>	2	3	4	5	6	7
Тривалість жовтяниці (днів)	16 (14-26)	16 (12-19)	0,053	3 (2-4)	16 (12-19)	<0,001
Рівень білірубину перед ПБД, мкмоль/л	271 (227-296)	287 (288-315)	0,07	76 (56-90)	287 (288-315)	<0,001
Білірубін перед операцією, мкмоль/л	46 (25-73)	49 (39-59)	0,83	28 (21-38)	49 (39-59)	0,05
Аланін амінотрансфераза перед ПБД, Од/л	326 (297-418)	370 (323-449)	0,053	122 (97-156)	370 (323-449)	<0,001
Аспартат амінотрансфераза перед ПБД, Од/л	223 (174-294)	265 (218-314)	0,058	99 (84-127)	265 (218-314)	<0,001
СА 19-9, Од/мл	197 (49-356)	314 (184-501)	0,59	282 (82-347)	314 (184-501)	0,28
Період від ПБД до операції, (днів)	16 (13-21)	12 (10-14)	<0,001	5 (4-7)	12 (10-14)	<0,001
Тривалість операції, (хв)	400 (356-433)	360 (320-395)	0,01	375 (338-405)	360 (320-395)	0,21
Інтраопераційна крововтрата, (мл)	350 (300-500)	350 (300-425)	0,11	300 (200-300)	350 (300-425)	0,55



Продовження таблиці 2.8

1	2	3	4	5	6	7
Альбумін перед ПБД, г/л	25 (23-28)	29 (27-32)	0,14			
Альбумін перед оперативним втручанням, г/л	41 (39-42)	41 (48-43)	0,6	42 (40-44)	41 (48-43)	0,1
СРП/ПА коефіцієнт перед ПБД	0,32 (0,20-0,47)	0,39 (0,26-0,5)	0,07			
СРП/ПА коефіцієнт перед операцією	0,03 (0,01-0,02)	0,03 (0,01-0,04)	0,006	0,02 (0,01-0,07)	0,03 (0,01-0,04)	0,67

Примітка.\* - критерій Вілкоксона

У групі С 30 (94 %) пацієнтам виконано ЕБС, 2 (6 %) пацієнтам ЧЧХС, що відрізняло дану групу пацієнтів з групою А (56 (67 %) пацієнтів з ЕБС та 28 (33 %) пацієнтів, яким була виконана ЧЧХС),  $p=0,006$ .

Група А та С не різнилися за діагностованим ПВХ- у 12 (37,5 %) пацієнтів групи С був діагностований ПВХ I ступеню тяжкості (у групі А ПВХ I ступеню підтверджено у 48/84 (57,2 %) пацієнтів), у 20 (62,5 %) пацієнта- ПВХ II ступеню тяжкості (у групі А ПВХ II ступеню діагностовано у 36/84 (42,9 %)),  $p=0,09$ , відмінності між групою В (21/52 (40,4 %) пацієнт) та групою С (12/32 (37,5 %) пацієнтів) за встановленим діагнозом ПВХ I ступеню тяжкості також не було виявлено,  $p=0,98$ .

ПН було діагностовано у всіх пацієнтів групи С, що статистично не відрізняло її від пацієнтів групи А (ПН середнього ступеню тяжкості- у 19 пацієнтів (59,4%) / 52 (61,9%), ПН тяжкого ступеню- у 13 пацієнтів (40,6%) / 32 (38,1%),  $p=0,97$ ).  
Порушення БСФ печінки виявлено у 21 пацієнта (65,6%) групи С, що також не різнилося від даних групи А (48 (57,1%)),  $p=0,56$ , проте визначено відмінність пацієнтів групи С за вказаними діагнозами із групою В,  $p<0,001$ .  
Також відмінність між групами спостерігалася за терміном ПБД: у групі А- медіана становила 16 днів (13-21  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), у групі С- 12 днів (10-14  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p<0,001$ .  
Виявлено відмінність між групами за тривалістю оперативного лікування,  $p=0,01$ : у групі А-

400 хв (356-433 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>), у групі С-360 хв (320-395 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>). Оцінивши значення коефіцієнту СРП/ПА на етапі ПБД та перед операцією, відмінності між групами не виявлено,  $p=0,07$  та  $p=0,06$  відповідно.

При порівнянні групи С та групи В виявлено статистичну відмінність за тривалістю жовтяниці до госпіталізації, рівнем білірубіну та трансаміназ, тривалістю передопераційного періоду на рівні значимості,  $p<0,001$ .

Клінічне спостереження за пацієнтом у післяопераційному періоді включало контроль інфузійної терапії, розрахованої відповідно до маси тіла та добового рідинного балансу, адекватну післяопераційну аналгезію, протиблювотну терапію, контроль за глюкозою крові. Будь-які додаткові ліки, які регулярно призначались пацієнтам для компенсації супутніх захворювань, вони приймали перорально або парентерально під ретельним контролем. Рутинну кров і біохімічні показники контролювали щодня. Вимірювали вміст амілази в крові та з дренажа особливо в 1, 3-й і 5-й день згідно із стандартами, контрольний післяопераційний посів з дренажа виконували на 3-5-ту добу. Дренажі видаляли за показаннями за наявності серозного прозорого ексудату менше 50 мл.

2.2.4. Стандартизація післяопераційних ускладнень, методика виконання мікробіологічних досліджень, оцінка антимікробної резистентності. Для стандартизації ПО хірургічних ускладнень була використана класифікація Clavien-Dindo (CD) [26].

Ускладнення CD визначали у пацієнтів без будь-яких додаткових інтервенцій, крім рутинних спостережень та лікування, пацієнтів, у яких виявлено ріст культури, але їм не виконували додаткових втручань, не проводили АБТ;

CD II – у пацієнтів, які отримували препарати крові, такі як еритроцитарна маса, у післяопераційному періоді, тотальне парантеральне харчування, корекцію водно-електролітного балансу та медикаментозне лікування (АБП, бронходилататори, діуретики та альбумін без інвазивних процедур), а також пацієнтів з назогастральним та назоінтестинальним зондами для тривалого тотального парантерального харчування;

CD III – у пацієнтів, які перенесли ендоскопічні процедури, інвазивні процедури за допомогою УЗД або КТ, ангиографічні процедури;

CD IV – у пацієнтів, які потребували інтенсивної терапії через моно- або поліорганну недостатність, незважаючи на отримане лікування;

CD V – це смерть пацієнта під час перебування у стаціонарі або протягом 30 днів після оперативного лікування.

Післяопераційні інфекційні ускладнення визначали як інфекцію з боку рани, ПОПН ступенів В і С, внутрішньочеревний абсцес, неспроможність білідигестивних анастомозів (за наявності жовчі чи шлунково-кишкового вмісту в дренажах чи абдомінальному пунктаті).

Внутрішньочеревний абсцес (CD III) визначали за допомогою КТ чи УЗД - визначення внутрішньочеревного рідинного колектора з позитивною бактеріальною культурою.

Неспроможність гепатикоєюноанастомоза (CD III) діагностували за наявності жовчі в дренажах чи абдомінальному пунктаті.

Панкреатичну норицю (CD III) визначали відповідно до критеріїв Міжнародної дослідницької групи з хірургії ПЗ (International Study Group of Pancreatic Surgery – ISGPS) [13]. Клінічно значущими вважали панкреатичні нориці ступеня В (підвищення активності амілази в дренажній рідині більш як у 3 рази показників амілази сироватки крові в поєднанні зі змінами в клінічному статусі) та ступеня С (нориця, що викликає органну недостатність або клінічну нестабільність та потребує релапаротомії).

Ступінь тяжкості гастростазу та внутрішньочеревної кровотечі (CD III) ідентифіковано згідно з рекомендаціями консенсусу ISGPS [111, 112].

Ранню смертність визначали як смертність протягом 90 днів після операції [63].

### **Мікробіологічне дослідження**

Вивчали аеробну та факультативно-анаеробну флору. До критеріїв включення на етапі оцінки Бі віднесено отримання чистої або змішаної культури МО при бактеріологічному дослідженні жовчі та ексудату з дренажу. Критерії виключення:

відсутність в біоматеріалі росту МО або мікробне число менше ніж  $10^5$  КУО/мл. Мікробіологічне дослідження жовчі та отриманого ексудату з дренажів проводили з типуванням збудника до виду за загальноприйнятими методиками клінічної лабораторії і визначенням чутливості до АБП. Обов'язковим дослідженням було виконання прямої мікроскопії нативного мазка за Грамом.

Матеріал (жовч, виділення з дренажів) для бактеріологічного дослідження забирали у групі А в три етапи: під час ПБД – первинна ідентифікація збудника БІ шляхом аспірації жовчі з протоків (при одномоментній канюляції ВСДПК під час ЕБС та при пункції жовчної протоки під час ЧЧХС) (І етап); під час основного оперативного втручання – пунктат із ЗЖП або зішкріб з ЕБС (ІІ етап – інтраопераційний); в ПО періоді на 3-5-ту добу – посів ексудату з просвіту дренажів чи матеріалу-мазка з ПО рани (ІІІ етап – післяопераційний). У групі В матеріал забирали інтраопераційно та після операції на 3-5-ту добу. Об'єктом дослідження були мікробні ізоляти, які було виділено у зазначені терміни з жовчі.

Отриманий матеріал упродовж найближчої однієї години доставляли в бактеріологічну лабораторію, попередньо заповнювали ф. №204/0 з маркуванням ємкості, де проводилось виділення і типування збудників до виду і визначення чутливості до АБП диско-дифузійним та автоматичним методами з визначенням мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) антибіотика. Якщо доставка в зазначений термін була неможлива, допускалось відтермінування до 24 год за умови зберігання матеріалу при кімнатній температурі (18-22 °С).

Оцінювали чутливість мікрофлори до таких антибіотиків: карбапенемів, комбінації пеніцилінів з інгібіторами  $\beta$ -лактамаз: сульбактаму чи тазобактаму, аміноглікозидів, цефалоспоринів ІІ-ІІІ покоління, цефалоспоринів ІІІ покоління+сульбактаму, фторхінолонів ІІ-ІІІ покоління, аміноглікозидів, глікопептидів.

Визначення чутливості до АБП інтерпретували на основі пограничних значень МІК відповідно до щорічних критеріїв EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control as recommended by EUCAST. <http://www.eucast.org>).

Таксономічну структуру МО оцінювали за рівнем набутої антимікробної резистентності (AMR), яку стратифіковано European Centre for Disease Control – MDR, XDR та PDR . За результатами профілю резистентності збудників до АБП МО було розподілено на чотири кластери: I – тільки антибіотикочутливі штами бактерій (AMRnegative «←»), II – MDR бактерії (резистентність до одного агента в трьох або більше категоріях АБП), III – XDR бактерії (резистентність принаймні до одного засобу у всіх, крім перших двох категорій (тобто ізоляти бактерій залишаються чутливими лише до однієї або двох категорій АБП), IV – PDR бактерії (нечутливість до всіх агентів усіх антимікробних категорій) [61, 71].

Експериментальне дослідження особливостей впливу препарату сорбційної дії діоксиду кремнію на збудників ПВХ.

У роботі використовували чисті культури бактерій, які зберігаються в Колекції МО кафедри мікробіології та імунології Навчально-наукового центру "Інститут біології та медицини" Київського національного університету імені Тараса Шевченка: *S. aureus* (Rosenbach, 1884), *P. aeruginosa* (Schröter, 1872; Migula, 1900), *E. coli* (Migula, 1895; Castellani і Chalmers, 1919). Дані штами тест-культур бактерій обрані на основі мікробіологічних класифікацій позитивних жовчних культур, описаних у літературних джерелах [65, 92] та з урахуванням мікробного фону за клінічними даними стаціонарів.

*Живильні середовища.* При пересіванні та культивуванні бактеріальних тест-штамів використовували стерильні стандартні агаризовані та рідкі живильні середовища LB (Luria- Bertani/Lysogeny broth), NB (Nutrien Broth), NA (Nutrien Agar), TSB (Trypticase Soy Broth), TSA (Trypticase Soy Agar) виробництва Sigma-Aldrich, Merck KGaA (Німеччина); HiMedia (Індія); Biolife (Італія). У дослідженнях з визначення впливу ДК та АБП на тест-штами бактерій застосовували стерильні стандартні агаризовані та рідкі поживні середовища Мюллера-Хінтона (виробництва «Фармактив», Україна) відповідно до рекомендацій МОЗ України (<https://zakon.rada.gov.ua/go/v0167282-07>).

Для приготування суспензій тест-культур бактерій певної концентрації використовували стерильний фізіологічний розчин натрію хлориду, рідкі поживні середовища TSB та Мюллера-Хінтона.

У роботі застосовували такі АБП: цефалоспорини III покоління, цефалоспорини III покоління+ сульбактам, пеніцилін-сульбактам, аміноглікозиди. Вибір антибіотиків базувався на Токійських рекомендаціях 2018 (TG18) [100] та показниках антибіотикограм за клінічними даними згідно з критеріями EUCAST v 11.0. Ентеросорбент – 3 % розчин ДК (3 % водна завись). Концентрація препарату обрана на основі аналізу літературних оглядів про проведення попередніх експериментів та досліджень допустимої ефективної концентрації ДК).

*Методи визначення чутливості тест-культур МО до АБП.* Відповідно до методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [4] у дослідженнях використовували метод серійних розведень в бульйоні, макрометод (п. 3.2.2 зазначених методичних вказівок): тестування проводили в об'ємі 1 мл кожного розведення досліджуваних препаратів. Досліджувані АБП у вигляді сухих порошків у флаконах були використані для приготування відповідних розведень (концентрацій): 64; 32; 16; 8; 4; 2 мг/мл (мкг/мл). Вибираючи вказані концентрації антибіотиків, орієнтувались на методичні вказівки (табл. 2; 4; 5; 6; 19) та контрольні показники МПК (мкг/мл), які зазначено в інструкціях до низки антибіотиків. Серійні розведення антибіотиків готували з основного розчину концентрацією 256 мкг/мл.

З урахуванням необхідності дослідити вплив 3 % розчину ДК на тест-культури бактерій використовували приготовлений основний 6 % розчин ДК, концентрацію якого на етапі I зменшували вдвічі. Зазначений розчин готували як у рідкому середовищі Мюллера-Хінтона, так і у 0,9 % розчині хлориду натрію. Для з'ясування впливу ДК окремо або разом з антибіотиком на тест-культури бактерій було прийнято рішення щодо проведення додаткових досліджень з використанням агаризованого середовища Мюллера-Хінтона.

На поверхню цього агаризованого середовища (чашки Петрі діаметром 90 мм) висівали вміст дослідних пробірок після закінчення терміну культивування (24 год

у термостаті при температурі +35 °С). Чашки Петрі з агаром готували до досліджень відповідно до методичних вказівок (п.3.2.3; 3.3). В одну точку на поверхні агару в чашці Петрі наносили одну краплю інокулюму (одна крапля = 0,05 мл, або 50 мкл). На поверхню агару однієї чашки Петрі можна наносити 5-6 крапель (відповідно 5-6 повторів) інокулюму (з однієї пробірки) на відстані 2-2,5 см одна від одної. Діаметр плями, яка утворювалась, становив приблизно 10 мм.

*Види дослідів.* Проводили кілька видів досліджень:

- з'ясування впливу антибіотиків та ДК разом з антибіотиком на тест-культури бактерій з використанням бульйону Мюллера-Хінтона;
- з'ясування впливу антибіотиків та ДК разом з антибіотиком на тест-культури бактерій з використанням агаризованого середовища Мюллера-Хінтона.

*Приготування інокулюму.* Відповідно до методичних вказівок для інокулюму використовували мікробну суспензію тест-культур бактерій *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*. Для приготування мікробної суспензії використовували добові тест-культури бактерій, які вирости на агаризованих середовищах TSA та NA. За допомогою денситометра DEN-1 вимірювали оптичну густину (щільність) суспензії тест-культур бактерій (у бульйоні). Доводили щільність суспензії точно до 0,5 за стандартом МакФарленда, що відповідає  $1,5 \times 10^8$  КУО/мл. Отриману з таким показником суспензію розводили у 100 разів, після чого концентрація МО становила приблизно  $10^6$  КУО/мл. Після внесення по 0,5 мл даної суспензії в кожен дослідну пробірку, що містила 0,5 мл відповідних розведень АБП, АБП з ДК, ДК, живильний бульйон, концентрація тест-культури МО у кожній пробірці сягала необхідної величини – приблизно  $5 \times 10^5$  КУО/мл. Відповідно до методичних вказівок інокулюм вносили в дослідні пробірки не пізніше 15 хв з моменту приготування суспензії.

Культивування МО здійснювали відповідно до методичних вказівок при температурі +35 °С в термошафі Venticel упродовж 24 год.

*Контрольні види досліджень.* У варіантах із серійними розведеннями досліджуваних АБП використовували позитивний та негативний контроль відповідно до методичних рекомендацій [4].

Позитивний контроль – пробірки з бульйоном без антибіотиків, у які вносили інокулюм тест-культури бактерій, розміщували для культивування разом з іншими дослідними пробірками в термостаті при температурі +35 °С. Після закінчення терміну культивування (інкубації) в цих пробірках має спостерігатися візуально добре помітний ріст бактерій.

Негативний контроль 1 – пробірки з бульйоном без антибіотиків, у які вносили інокулюм тест-культури бактерій, розміщували в холодильнику при температурі +4-5 °С.

Негативний контроль 2 – пробірки з бульйоном без антибіотиків, в які не вносили інокулюм тест-культури бактерій, розміщували для культивування разом з іншими дослідними пробірками в термостаті при температурі +35 °С. Цей варіант слугував для контролю чистоти (стерильності) живильного середовища.

Після закінчення терміну культивування (інкубації) у пробірках із негативним контролем не має змінитися прозорість живильного середовища.

У варіантах досліду із серійними розведеннями досліджуваних антибіотиків у розчині ДК та варіантах досліду з ДК після висіву інокулюму з дослідних пробірок на агаризоване середовище Мюллера-Хінтона та після культивування в термостаті при температурі +35 °С оцінювали характер росту МО і порівнювали між собою дослідні та контрольні варіанти.

*Визначення чутливості тест-культур бактерій до використаних у дослідженні АБП та інтерпретація результатів.* З урахуванням методів, застосованих у даному дослідженні з використанням рідких середовищ, аналіз результатів проводили візуально, порівнюючи мутність (або прозорість) суспензій тест-культур бактерій у присутності антибіотика (серійні розведення у бульйоні), негативного контролю та безпосередньо бульйону Мюллера-Хінтона. Пробірки продивлялись на світлі, МІК визначали за найменшою концентрацією антибіотика, яка пригнічувала видимий ріст тест-культури МО.

Таким чином, групи пацієнтів були репрезентативні за віком, статтю, ІМТ, супутньою патологією, ступенем операційного ризику, значеннями СА 19-9, структурою діагнозу, стадією захворювання, гістологічним типом та ступенем



диференціації пухлини, об'ємом та видом оперативного лікування, проведенням ад'ювантної поліхіміотерапії, що дозволяє проводити порівняльний аналіз між групами.

*У роботі досліджували наступні параметри.* На першому етапі визначались:

- таксономічна та видова структура мікрофлори, що виділялась на передопераційному, інтраопераційному та післяопераційному етапах, чутливість виділених МО до різних груп АБП;
- кореляційний зв'язок між флорою, виявленою на етапах дослідження та між МО, визначеними на етапі біліарної декомпресії;
- фактори-ризик, що збільшували ймовірність розвитку АБР МО на момент госпіталізації та інтраопераційно- методом логістичної регресії;
- часозалежність ПБД з розвитком АБР мікрофлори з використанням моделі пропорційних інтенсивностей Кокса;
- частота МО, ідентифікованих у пацієнтів з ПН на етапі ПБД (у пацієнтів групи А) та інтраопераційно (у пацієнтів групи В);
- характер росту МО під дією комбінації 3 % ДК та АБП (in vitro).

На другому етапі визначались:

- частота та характер ранніх ПО ускладнень у пацієнтів з та без ПБД, порівняльний аналіз ускладнень, враховуючи методики ПБД;
- фактори, що сприяли розвитку ПО ускладнень за допомогою одно- та багатфакторного логістичного регресійного аналізу;
- кореляційний зв'язок між змінними вік, ІМТ, ЦД, тяжкість ОЖ, тривалість ОЖ до госпіталізації, виявлення флори і її АБР на момент декомпресії жовчних шляхів та наявністю ПВХ;
- динаміка рівня білірубіну та трансаміназ у пацієнтів з ОЖ середнього та тяжкого ступеню;
- вид МО, що були етіологічним факторами розвитку інфекційних ПО ускладнень;

На третьому етапі оцінювалася:

– чутливість та специфічність коефіцієнту СРП/ПА в діагностиці ПВХ, його рангові показники, що підтверджують діагноз ПВХ, ПН, порушення БСФ печінки, приєднання бактеріальної інфекції, прогнозують ранню летальність, ризик ПО ускладнень та тривалий період лікування пацієнтів у відділенні АРІТ та стаціонарі, а також граничне значення коефіцієнту, що свідчить про адекватну передопераційну підготовку пацієнта до радикальної операції методом ROC- аналізу.

На четвертому етапі визначалися:

- відсоток та медіана п'ятирічної виживаності;
- вплив гіпербілірубінемії, терміну ПБД, тривалості ОЖ до госпіталізації, гіпоальбумінемії, ПВХ, ПО ускладнень, ступеню дифенціації пухлини на віддалені результати лікування за допомогою аналізу Кокса.

На п'ятому етапі визначалися:

- порівняльний аналіз груп дослідження з групою пацієнтів, яким був застосований запропонований алгоритм передопераційної підготовки за:
- терміном лікування пацієнтів у відділенні АРІТ та стаціонарі;
- відсотком ПО ускладнень, зокрема і ранової інфекції, діагностованою інтраопераційною АБР мікрофлорою жовчі.

При проведенні роботи використовувалися наступні методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз, коагулограма), інструментальні (ультразвукове дослідження, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія органів черевної та грудної порожнини з контрастним внутрішньовенним підсиленням, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія та езофагофіброгастродуоденоскопія), бактеріологічні, морфологічні, статистичні (параметричні та непараметричні).

### РОЗДІЛ 3

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

### 3.1. Видова структура мікрофлори на етапах лікування

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

У групі А встановлено наявність статистично значущої різниці між частотою виявлення різних штамів МО у залежності від періоду забору матеріалу,  $p < 0,001$  (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

### Структура виділених МО у групі А (ПБД) в залежності від етапу забору матеріалу

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

Примітка.\*- У одного хворого могли висіватись більше 2 культур МО

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

На II і III етапах лікування переважала мікст-флора – відповідно у 89,3 та 85,7 % пацієнтів.

У групі А на інтраопераційному етапі (посів зішкрібів біліарного стента чи жовчі) у 40 пацієнтів ідентифікована флора відповідала мікробним ізолятам жовчі, виявленим під час біліарної декомпресії, що становило 47,6 %. На III етапі відповідність з мікрофлорою II етапу була представлена у 36 пацієнтів (42,9 %).

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

При подальшому аналізі відмічали зміну видового розподілу виділених ізолятів у залежності від етапу забору матеріалу. Зокрема, виявлено тенденцію до зниження частоти висівання *E.coli* починаючи з етапу ПБД на 10,4 % порівняно з інтраопераційним етапом та на 7,3 % порівняно з інтра- та ПО етапами (*E.coli* I і *E.coli* II,  $p=0,039$ ; *E.coli* II і *E.coli* III,  $p<0,001$ ; *E.coli* I і *E.coli* III,  $p=0,082$ ). І навпаки, спостерігали статистично значуще збільшення частоти висівання *Kl.pneumoniae* до III етапу на 23,8 та на 7,2 % порівняно з I і II етапами відповідно (*Kl.pneumoniae* I і *Kl.pneumoniae* II,  $p<0,001$ ; *Kl.pneumoniae* I і *Kl.pneumoniae* III,  $p<0,001$ ; *Kl.pneumoniae* II і *Kl.pneumoniae* III,  $p=0,109$ ).

Частота виявлення *E.faecalis* на I етапі була статистично значущо нижчою на 0,3 %, ніж на II етапі, та на 2,0 % нижчою, ніж на III етапі, але ці показники не відрізнялись на II і III етапах (*E.faecalis* I і *E.faecalis* II,  $p=0,039$ ; *E.faecalis* I і *E.faecalis* III,  $p=0,041$ ; *E.faecalis* II і *E.faecalis* III,  $p=0,549$ ).

*S.frendii* статистично значущо на 1,5 % частіше виділяли на II етапі порівняно з III етапом. Однак статистично значущої різниці між частотою висівання *S.frendii* на I етапі порівняно з II та III етапами не виявлено (*S.frendii* I і *S.frendii* II,  $p=1,0$ ; *S.frendii* I і *S.frendii* III,  $p=0,65$ ; *S.frendii* II і *S.frendii* III,  $p=0,031$ ).

Статистично значущої різниці між частотою висівання *E.aerogenes*, *E.faecium*, *Kl.oxytoca*, *A.baumannii* та *P.mirabilis* на досліджуваних етапах не виявлено ( $p>0,05$ ).

У групі В, де ПБД не проводили, також встановлено наявність статистично значущої різниці між частотою виявлення різних штамів МО у залежності від періоду забору матеріалу,  $p < 0,001$  (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Структура виділених МО у групі В (без ПБД) залежно від етапу забору матеріалу**

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

Моноінфекція була представлена у 96,2 % спостережень на інтраопераційному етапі і тільки у 42,3 % спостережень на ПО етапі.

У групі В на інтраопераційному етапі (посів жовчі) у 43 пацієнтів (82,7%) ідентифікована флора відповідала мікробним ізолятам, виявлених з дренажів.

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

виявлення *Kl.pneumonia* на інтраопераційному етапі була статистично значущо нижчою на 6,2 % порівняно з ПО етапом ( $p=0,016$ ).

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

При порівнянні досліджуваних груп встановлено, що вони відрізняються за частотою виявлення МО на інтраопераційному етапі,  $\chi^2=43,482$ ,  $p<0,001$  (рис. 3.2).

Встановлено, що частота висівання на інтраопераційному етапі *E.coli* в групі А була вищою на 39,9 % порівняно з відповідним показником у групі В ( $\chi^2=20,93$ ,  $p<0,001$ ), а частота висівання *Kl.pneumoniae* – на 35,9 % ( $\chi^2=20,56$ ,  $p<0,001$ ). *St.saprophyticus* висівався на 11,1 % частіше у групі В, ніж у групі А ( $\chi^2=6,381$ ,  $p=0,012$ ) (рис.3.1).

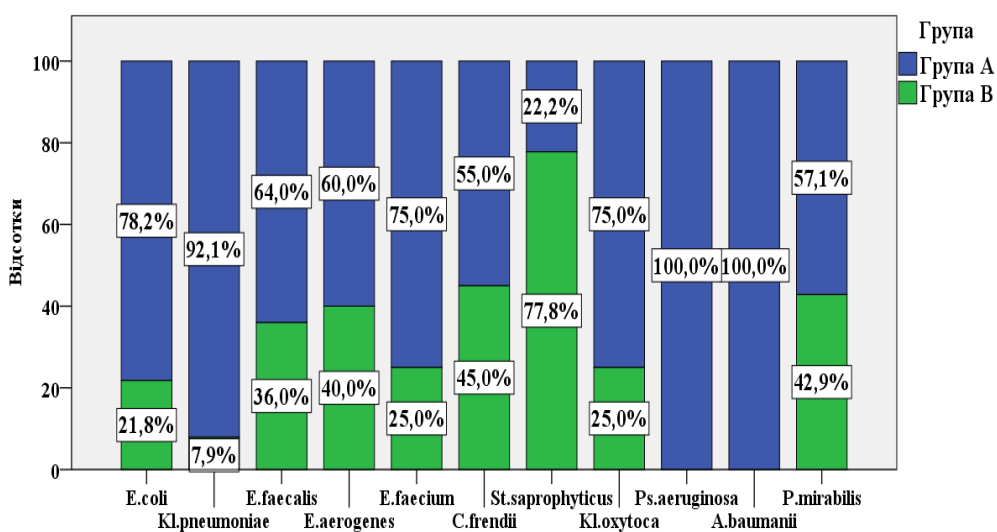


Рис. 3.1. Видова структура МО у досліджуваних групах на інтраопераційному етапі забору матеріалу

В інтраопераційному періоді *Ps.aeruginosa* та *A.baumannii* висівались лише у пацієнтів із ПБД, показники становили відповідно 14,3 і 25,0 % від загальної

кількості виділених ізолятів, зазначені МО не виділялись у пацієнтів без ПБД – 0,0 % (відповідно  $\chi^2=8,147$ ,  $p=0,004$ ;  $\chi^2=15,374$ ,  $p<0,001$ ).

Також виявлено статистично значущу різницю між групами за частотою висівання МО на ПО етапі,  $\chi^2=32,052$ ,  $p<0,001$  (рис. 3.2).

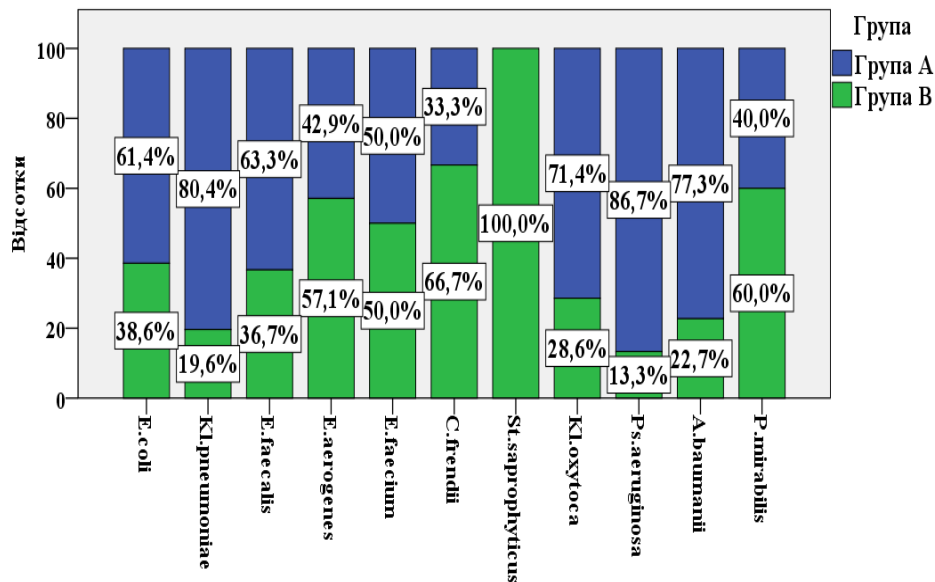


Рис. 3.2. Видова структура МО у досліджуваних групах на післяопераційному етапі забору матеріалу

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

У ПО періоді *St. saprophyticus* виявляли лише у пацієнтів групи В, на цей МО припадало 15,5 % усіх виділених штамів МО ( $\chi^2=10,14$ ,  $p=0,001$ ). І навпаки, *Ps. aeruginosa* висівали тільки у пацієнтів з ПБД – 15,5 % ізолятів ( $\chi^2=8,898$ ,  $p=0,003$ ).

**3.2. Частота мікроорганізмів, що ідентифіковані на I етапі лікування у пацієнтів з печінковою недостатністю (табл. 3.3.)**

*Таблиця 3.3*

Мікроорганізм	Ступінь тяжкості печінкової недостатності			
	середній, n=58, група А (n=52), група В (n=6)		тяжкий, n=34, група А (n=32), група В (n=2)	
	n	%	n	%
E.coli	23	39,7	5	14,7
Kl.pneumoniae	6	10,3	2	5,9
E.faecalis	2	3,4	2	5,9
E.faecium	2	3,4	0	0
St. saprophyticus	5	8,6	0	0
C.frendii	5	8,6	1	2,9
Ps. Auroginosa	1	1,7	1	2,9
E.aerogenes	2	3,4	0	0
A.baumannii	3	5,2	2	5,9
Kl.oxytoca	1	1,7	0	0
E.coli+E.faecalis	2	3,4	9	26,5
E.coli+Kl.pneumoniae	4	6,9	7	20,6
E.coli+A.baumannii	1	1,7	2	5,9
E.coli+C.frendii	1	1,7	3	8,8

**3.3. Таксономічна структура виділених мікробних ізолятів у досліджуваних групах**

У групі пацієнтів з ПБД ступінь АБР МО статистично значущо ( $p < 0,001$ ) відрізнявся в контрольні терміни (табл. 3.4).



**Частота АБР виділених ізолятів в групі А залежно від етапу забору матеріалу  
для бактеріального посіву**

Антибіотико-резистентність	Результат	Етап лікування						p
		ПБД (I)		інтраопераційний (II)		післяопераційний (III)		
		n	%	n	%	n	%	
AMRneg	позитивний	66	78,60	10	11,90	8	9,50	<0,001
	негативний	18	21,40	74	88,10	76	90,50	
MDR	позитивний	26	31,0	60	71,40	58	69,00	<0,001
	негативний	58	69,0	24	28,60	26	31,00	
XDR	позитивний	–	–	13	15,50	19	22,6	<0,001
	негативний	84	100,0	71	84,50	65	77,40	
PDR	позитивний	–	–	1	1,20	7	8,30	0,002
	негативний	84	100,0	83	98,80	77	91,7	

*Примітка.\** - AMRneg – АБР відсутня; MDR – мультирезистентність; XDR – полі резистентність; PDR – панрезистентність.

Аналіз отриманих результатів показав тенденцію до зменшення частоти виділення антибіотикочутливих МО і збільшення частоти виділення АБР штамів на етапах дослідження. Так, частота виділення AMR negative ізолятів статистично значущо знизилась з 78,6 % на етапі ПБД до 9,5 % на ПО етапі (AMRneg I і AMRneg II,  $p < 0,001$ ; AMRneg I і AMRneg III,  $p < 0,001$ ; AMRneg II і AMRneg III,  $p = 0,002$ ).

Частота виявлення MDR мікрофлори на II етапі була статистично значущо вищою на 40,4 %, ніж на етапі декомпресії, однак не відрізнялась від відповідного показника на III етапі (MDR I і MDR II,  $p < 0,001$ ; MDR I і MDR III,  $p < 0,001$ ; MDR II і MDR III,  $p = 0,5$ ).

На I етапі XDR та PDR мікрофлора не висівалась, однак на II і III етапах визначались XDR- та PDR-позитивні ізоляти. Причому частота висівання XDR- та PDR-позитивних МО статистично значущо збільшилась на 7,1 % в ПО періоді порівняно з відповідним показником у інтраопераційному періоді ( $p=0,03$ ).

У пацієнтів групи В ступінь АБР МО також статистично значущо відрізнявся в контрольні терміни,  $p<0,001$  (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Частота АБР виділених ізолятів у групі В в залежності від етапу забору матеріалу для бактеріального посіву**

Антибіотикорезистентність	Результат	Етап лікування				p
		інтраопераційний (II)		післяопераційний (III)		
		n	%	n	%	
AMRneg	Позитивний	52	100,0	27	51,9	<0,001
	Негативний	–	–	25	48,1	
MDR	Позитивний	–	–	27	51,9	<0,001
	Негативний	52	100,0	25	48,1	

*Примітка.* \*- AMRneg – антибіотикорезистентність відсутня; MDR – мультирезистентність.

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

Групи пацієнтів статистично значущо відрізнялись за ступенем антибіотикочутливості на етапі інтраопераційного забору матеріалу для бактеріологічного дослідження,  $\chi^2=100,5$ ,  $p<0,001$  (рис. 3.3, 3.4).

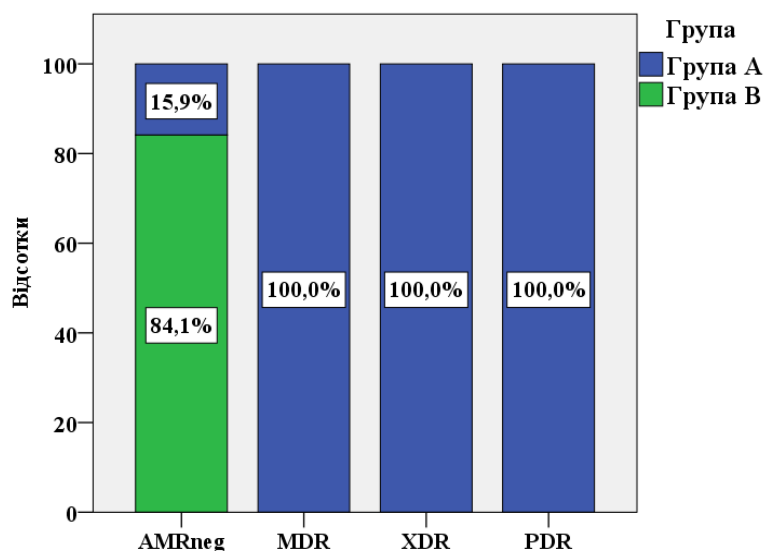


Рис. 3.3. Розподіл антибіотикочутливих МО на II етапі забору матеріалу в досліджуваних групах

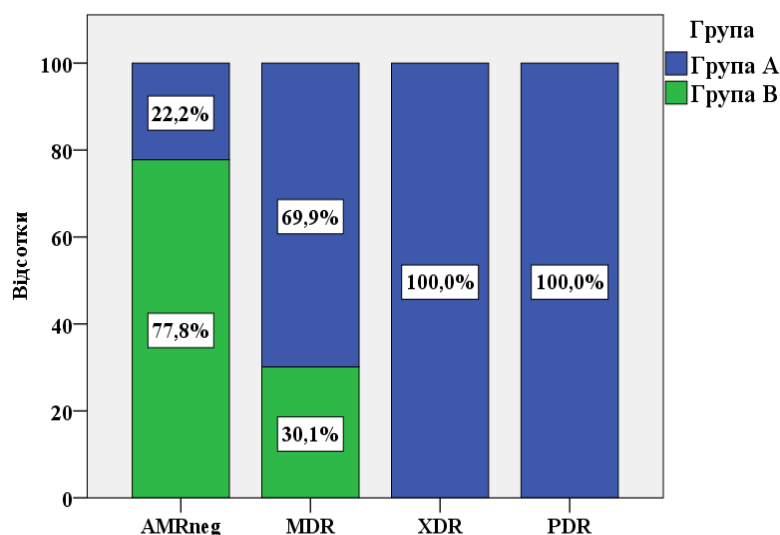


Рис. 3.4. Розподіл антибіотикочутливих МО на III етапі забору матеріалу в досліджуваних групах

Зокрема, на II етапі групи статистично значущо відрізнялись за частотою виявлення AMR negative; у пацієнтів з ПБД цей показник був статистично значущо на 88,9 % нижчий, ніж у пацієнтів, яким ПБД не виконували ( $\chi^2=100,5$ ,  $p<0,001$ ). MDR-, XDR- та PDR-позитивні штами висівали лише у пацієнтів з ПБД.

Методом логістичної регресії визначено, що тривала ОЖ на момент госпіталізації у стаціонар збільшувала ризик випадку розвитку АБР МО на I етапі дослідження (виконання ПБД)- ВШ=4,2 (95% ДІ 1,96- 8,98),  $p < 0,001$ , зокрема  $P_{гр.} = 15$  діб (AUC= 0,87 (95% ДІ 0,8 – 0,94)). Чутливість тесту склала 89,3% (95% ДІ 79,6%-93,3%), специфічність – 72,7 % (95% ДІ 60,3%-81,9%), PPV=52,9 % (95% ДІ 38,5%-67,1%), NPV= 97 % (95% ДІ 84,2%-100%) (рис 3.5).

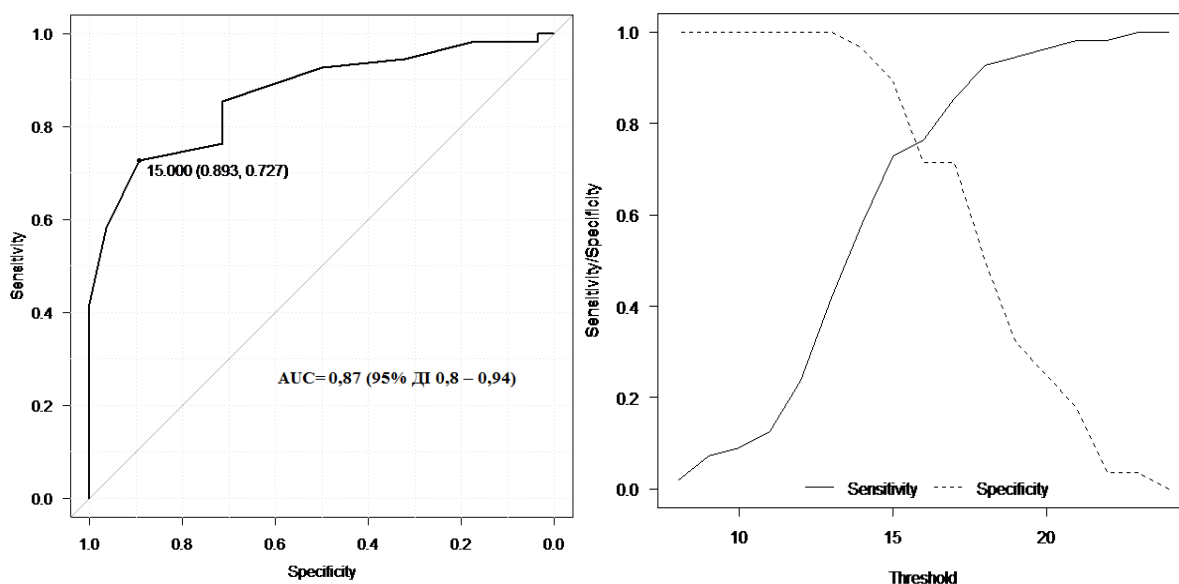


Рис. 3.5. ROC-крива тесту прогнозування ризику появи АБР МО при тривалій ОЖПГ на момент госпіталізації

За допомогою побудови ROC -кривої тесту прогнозування колонізації жовчних шляхів АБР мікрофлорою визначено, що відтермінування періоду передопераційної підготовки після виконання ПБД  $P_{гр.} \geq 18$  діб сприяє даному стану (AUC=0,95 (95% ДІ 0,91 – 0,99)) (рис. 3.6). Чутливість тесту склала 90,3% (95% ДІ 81,5%-100%), специфічність – 90,9 % (95% ДІ 86,7%-100%), PPV=100,0% (95% ДІ 91,5%-100%), NPV= 100 % (95% ДІ 78,1%-100%), а термін ПБД < 18 діб знижує ризик випадку у 1,4 рази ВШ=0,71 (95% ДІ 0,61-0,82),  $p < 0,001$  (метод одно факторного логістичного регресійного аналізу).

Методом регресійного аналізу Кокса підтверджено, що тривалість ЕБС ( $\geq 18$  діб) підвищує ризик розвитку АБР флори в 11 разів,  $VP= 11,28$  (95 % ДІ 3,62-35,11),  $p<0,001$ , а ЧЧХС у 12 разів,  $VP= 12,33$  (95 % ДІ 5,31-28,7),  $p<0,001$ .

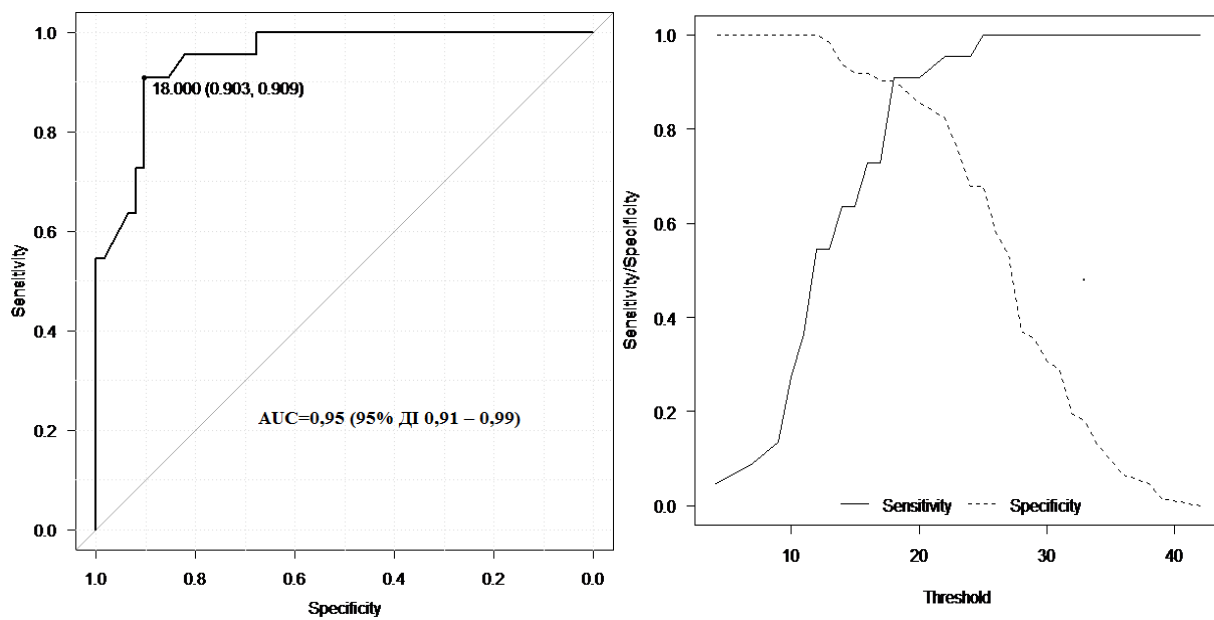


Рис. 3.6. ROC-крива тесту прогнозування ризику появи АБР МО при тривалості ПБД  $\geq 18$  діб

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

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

### 3.4. Антибіотикочутливість мікроорганізмів у досліджуваних групах

Під час бактеріологічного дослідження перевіряли чутливість МО до таких АБП: комбінації напівсинтетичних пеніцилінів з інгібіторами  $\beta$ -лактамаз: сульбактамом та тазобактамом, цефалоспоринів III покоління, комбінації цефалоспоринів III покоління+сульбактаму, фторхінолонів II-III покоління, карбапенемів, аміноглікозидів.

При аналізі отриманих даних встановлено, що частота чутливості до того чи іншого антибіотика в групі А статистично значущо відрізнялась на I та II етапах забору матеріалу,  $p < 0,001$  (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Розподіл МО чутливих до АБП, на основі результатів бактеріологічного дослідження в групі А**

Антибіотик	Чутливість	Етап лікування				p
		ПБД (I)		інтраопераційний (II)		
		n	%	n	%	
Пеніцилін- сульбактам	позитивний	32	38,10	10	11,90	<0,001
	негативний	52	61,90	74	88,10	
Цефалоспорин III	позитивний	65	77,40	10	11,90	<0,001
	негативний	19	22,60	74	88,10	
Фторхінолон II	позитивний	65	77,40	10	11,90	<0,001
	негативний	19	22,60	74	88,10	
Цефалоспорин III- сульбактам	позитивний	84	100,00	69	82,14	<0,001
	негативний	–	–	15	17,86	
Фторхінолон III	позитивний	84	100,00	69	82,14	<0,001
	негативний	–	–	15	17,86	
Пеніцилін-тазобактам	позитивний	84	100,00	69	82,14	<0,001
	негативний	–	–	15	17,86	
Карбапенем	позитивний	84	100,00	82	97,62	1,0
	негативний	–	–	1	1,19	
Аміноглікозид	позитивний	26	31,00	21	25	0,5
	негативний	–	–	5	5,95	

Апостеріорний аналіз показав, що на момент основного оперативного втручання частка МО, чутливих до пеніциліну-сульбактаму, цефалоспоринів III, фторхінолонів II, цефалоспоринів III-сульбактаму, фторхінолонів III та пеніциліну-тазобактаму статистично значущо зменшилася на 26,2, 65,5, 65,5, 17,9 та 17,9 % відповідно порівняно з аналогічними показниками на етапі ПБД ( $p < 0,001$ ). Однак статистично значущої різниці між частками МО, чутливих до карбапенемів та аміноглікозидів, не виявлено.

У групі В також відмічались статистично значущі відмінності в частках виділених ізолятів, чутливих до досліджуваних АБП,  $p < 0,001$  (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Розподіл МО, чутливих до АБП, на основі результатів бактеріологічного дослідження у групі В**

Антибіотик	Чутливість	Етап лікування				р
		інтраопераційний (II)		післяопераційний (III)		
		п	%	п	%	
1	2	3	4	5	6	7
Пеніцилін- сульбактам	позитивний	27	51,92	4	7,69	<0,001
	негативний	25	48,08	48	92,31	
Цефалоспорин III	позитивний	46	88,46	9	17,31	<0,001
	негативний	6	11,53	43	82,69	
Фторхінолон II	позитивний	45	86,53	9	17,31	<0,001
	негативний	7	13,46	43	82,69	
Цефалоспорин III	позитивний	52	100,0	52	100,0	*
	негативний	—	—	—	—	

1	2	3	4	5	6	7
Фторхінолон III	позитивний	49	94,23	52	100,0	0,25
	негативний	3	5,77	–	–	
Пеніцилін-Тазобактам	позитивний	52	100,0	52	100,0	*
	негативний	–	–	–	–	
Карбапенем	позитивний	52	100,0	52	100,0	*
	негативний	–	–	–	–	
Аміноглікозид	позитивний	18	34,62	15	28,85	*
	негативний	–	–	–	–	

*Примітка.\** – розрахунок критерія МакНемара неможливий, оскільки всі ізоляти на інтра- і післяопераційному етапах мали чутливість до цефалоспоринів III, пеніциліну+тазобактаму, карбапенемів та аміноглікозидів.

Апостеріорний аналіз показав, що частка ізолятів, нечутливих до пеніциліну-сульбактаму, цефалоспоринів III та фторхінолонів II, статистично значущо збільшилася на 44,2, 71,2 та 69,2 % відповідно порівняно з аналогічними показниками на інтраопераційному етапі ( $p < 0,001$ ). Всі виділені МО у групі В були чутливими до цефалоспоринів III, пеніциліну-тазобактаму, карбапенемів та аміноглікозидів як на інтра-, так і на ПО етапі. Статистично значущої різниці між частками виділених ізолятів, чутливих до фторхінолонів III, на обох етапах не виявлено ( $p = 0,25$ ).

При порівнянні часток МО, чутливих до досліджуваних АБП в обох групах на інтраопераційному етапі, встановлено, що групи статистично значущо відрізнялись за частками МО, чутливих до цефалоспоринів III ( $\chi^2 = 10,44$ ,  $p = 0,001$ ), фторхінолонів II ( $\chi^2 = 10,44$ ,  $p = 0,001$ ), пеніциліну-тазобактаму ( $\chi^2 = 10,44$ ,  $p = 0,001$ ) та аміноглікозидів ( $\chi^2 = 3,29$ ,  $p = 0,007$ ). Статистично значущої різниці за частотою виявлення МО, чутливих до пеніциліну-сульбактаму, цефалоспоринів III, фторхінолонів II та карбапенемів на інтраопераційному етапі між групами не виявлено (табл. 3.8).



**Розподіл МО, чутливих до АБП, на основі результатів бактеріологічного дослідження в досліджуваних групах**

Антибіотик	Чутливість	Група пацієнтів				р
		А		В		
		п	%	п	%	
Пеніцилін-сульбактам	позитивний	10	11,9	4	7,7	0,43
	негативний	74	88,1	48	92,3	
Цефалоспорин III	позитивний	10	11,9	9	17,3	0,38
	негативний	74	88,1	43	82,7	
Фторхінолон II	позитивний	10	11,9	9	17,3	0,38
	негативний	74	88,1	43	82,7	
Цефалоспорин III-сульбактам	позитивний	69	82,1	52	100,0	0,001
	негативний	15	17,9	–	–	
Фторхінолон III	позитивний	69	82,1	52	100,0	0,001
	негативний	15	17,9	–	–	
Пеніцилін-тазобактам	позитивний	69	82,1	52	100,0	0,001
	негативний	15	17,9	–	–	
Карбапенем	позитивний	82	97,6	52	100,0	0,43
	негативний	1	1,2	–	–	
Аміноглікозид	позитивний	21	25,8	15	28,8	0,07
	негативний	5	6,0	–	–	

Серед 84 пацієнтів групи А антибіотики до декомпресії отримували 31 (36,9 %) пацієнт: фторхінолони II (20 %), цефалоспорины III (40 %), цефалоспорины III-сульбактам (23,3 %), фторхінолони III (16,7 %), після ПБД АБТ була призначена усім пацієнтам групи А. Медіана тривалості АБТ становила 7 (5-10) діб. При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що статистично значущого зв'язку між прийомом фторхінолонів II, III та цефалоспоринів III + цефалоспоринів III

покоління-сульбактам на етапі ПБД та АБР МО до цих антибіотиків на інтраопераційному етапі не виявлено ( $p>0,05$ ).

Серед 52 хворих групи В емпіричну АБТ перед оперативним втручанням отримували 21 (40,4 %) пацієнти, із них 11 – цефалоспорины III і 10 – фторхінолони II покоління. Медіана тривалості АБТ становила 4 (3-5 діб) доби. При проведенні кореляційного аналізу статистично значущого зв'язку між частотою АБР МО до цефалоспоринів III та фторхінолонів II покоління на інтраопераційному етапі та проведенням емпіричної АБТ даними АБП на передопераційному етапі не виявлено ( $p>0,05$ ).

Отже, БІ, що викликає ПВХ у пацієнтів з ОЖПГ, виявлена первинно під час інтервенційних методів біліарної декомпресії, не є їх ускладненням, проте є фактором ризику появи MDR-позитивної флори.

Оцінено, що ступінь антибіотикочутливості МО, визначених інтраопераційно у пацієнтів з та без ПБД статистично значимо відрізнявся,  $\chi^2=100,5$ ,  $p<0,001$ , а відтермінування ПБД  $\geq 18$  днів збільшувало ймовірність розвитку АБР: ЕБС ВР= 11,28 (95 % ДІ 3,62-35,11),  $p<0,001$ , ЧЧХС ВР= 12,33 (95 % ДІ 5,31-28,7),  $p<0,001$ , що було пов'язано з контамінацією стентів назокоміальною флорою.

У ПО періоді досліджувані групи не відрізнялись за частотою MDR-позитивної мікрофлори ( $\chi^2=4,02$ ,  $p=0,045$ ), однак XDR- та PDR-позитивні культури виявляли лише в пацієнтів групи А.

БІ, визначена на I етапі дослідження у пацієнтів групи А, була представлена моноінфекцією у 54,8 % пацієнтів та полімікробною флорою у 45,2 % пацієнтів. Основним фактором її розвитку визначено тривалість ОЖ до ПБД більше 15 діб ВШ=4,2 (95% ДІ 1,96- 8,98),  $p<0,001$ .

На II і III етапах лікування переважала мікст-флора – відповідно у 89,3 та 85,7 % пацієнтів. У пацієнтів групи В на інтраопераційному етапі моноінфекція була представлена у 96,2 %, післяопераційно у 42,3 % спостережень.

У групі А на етапі ПДБ найбільш часто висівалась E.coli (44,5 %), а на інтра- та ПО етапах – E.coli (34,1 % та 26,8 %) та Kl.pneumoniae (20,8 % та 28,0 %). Флора, що переважала на II–III етапах групи В була представлена E.coli (31,5 % та

29,4 %), *E.faecalis* (18,5 % та 15,3 %), *C.frendii* (16,7 % та 11,8 %). Визначено, що *E.coli* найбільш часто зустрічалася у пацієнтів з ПН середнього ступеню тяжкості (39,7%), у пацієнтів з тяжкою ПН переважала мікст-флора, а саме *E.coli*+*E.faecalis* (26,5%) та *E.coli*+*Kl.pneumoniae* (20,6%).

Встановлено, що статистично значимого кореляційного зв'язку між призначенням фторхінолонів II-III покоління та цефалоспоринів III покоління на етапі передопераційної підготовки та резистентності до цих антибіотиків на інтраопераційному етапі не виявлено ( $p>0,05$ ), що свідчить про можливість використання даних АБП у якості антибіотикопрофілактики з дотриманням чітких термінів введення.

### **3.5. Експериментальне дослідження особливостей впливу препарату сорбційної дії діоксиду кремнію на збудників передопераційного висхідного холангіту (in vitro)**

Впровадження методики місцевого лікування ПВХ з використанням препарату сорбційної дії ДК та АБП при ПБД як інстиляцій чи нанопокриття стентів-дренажів може бути доцільним за рахунок ефективності впливу на культури МО, що є необхідним заходом у профілактиці бактеріобілії для зменшення рівня інфекційних ускладнень та поліпшення результатів лікування пацієнтів.

За отриманими результатами досліджень штам тест-культури бактерій *E.coli* виявився чутливим до впливу цефалоспоринів III покоління, цефалоспоринів III покоління-сульбактаму, аміноглікозидів та резистентним до пеніциліну-сульбактаму. Тест-культура *P.aeruginosa* була резистентною до всіх використаних розведень антибіотиків. Реакцію тест-культури *S.aureus* за результатами проведених досліджень також можна оцінити як резистентну до впливу використаних концентрацій цефалоспоринів III покоління, цефалоспоринів III покоління-сульбактаму, піперациліну-сульбактаму та помірно стійку до впливу аміноглікозидів.

*Вплив 3 % розчину ДК в поєднанні з пеніциліном-сульбактамом на ріст E.coli*

У варіанті застосування розведень 64 та 32 мг/л пеніциліну-сульбактаму та 3 % розчину ДК спостерігали різницю в характері росту – колонії E.coli сконцентровані навколо крапель ДК (рис. 3.7).



Рис. 3.7. Ріст E.coli під впливом пеніциліну-сульбактаму в концентрації 64 (1) і 32 (3) мг/л та в концентрації 64 (2) і 32 (4) мг/л з 3 % розчином ДК

*Вплив 3 % розчину ДК в поєднанні з досліджуваними АБП на ріст P.aeruginosa*

Візуально виявлено, що 3 % розчин ДК в поєднанні з цефалоспорином III покоління- сульбактамом у концентраціях 8 і 16 мг/л запобігає росту P.aeruginosa (рис. 3.8).

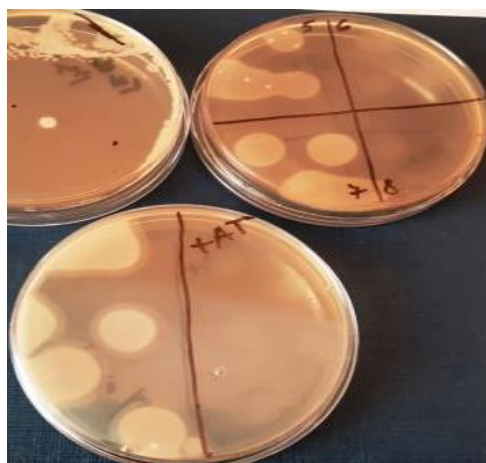


Рис. 3.8. Ріст P.aeruginosa під впливом цефалоспорино III покоління-сульбактаму в концентрації 16 (5) та 8 (7) мг/л та в концентрації 16 (6), а 8 (8) мг/л +3 % розчин ДК

Результати візуальних спостережень свідчать, що у разі використання розведень 64 та 32 мг/л (рис. 3.9), 16 та 8 мг/л цефалоспорину III покоління (рис. 3.10) в 3% розчині ДК на поверхні агаризованого середовища Мюллера-Хінтона ріст колонії тест-культури *P.aeruginosa* також зменшився.

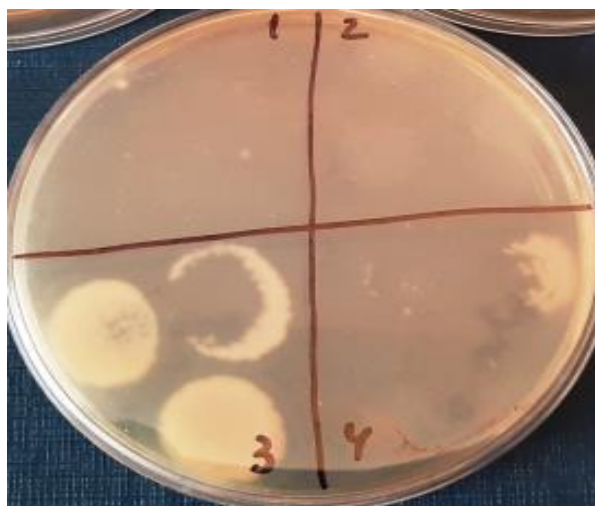


Рис. 3.9. Ріст *P.aeruginosa* під впливом цефалоспорину III покоління в концентрації 64 (1) та 32 (3) мг/л без 3% розчину ДК та в поєднанні з 3% розчином ДК (2, 4 відповідно)

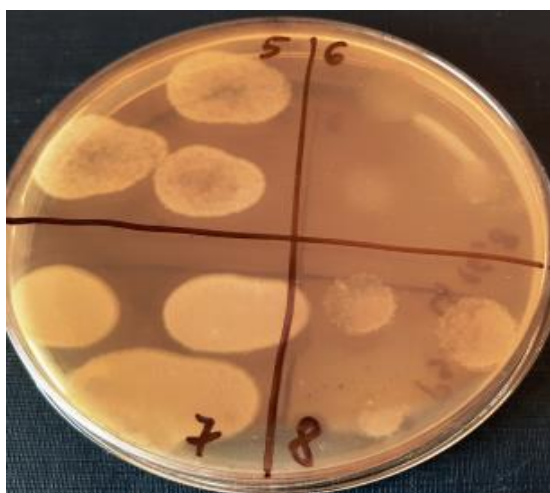


Рис. 3.10. Ріст *P.aeruginosa* під впливом цефалоспорину III покоління в концентрації 16 (5) та 8 (7) мг/л без 3% розчину ДК та в поєднанні з 3% розчином ДК (6, 8 відповідно)

3 % ДК в поєднанні з аміноглікозидом в концентрації 8 мг/л впливав на ріст *P.aeruginosa* (рис.3.11).

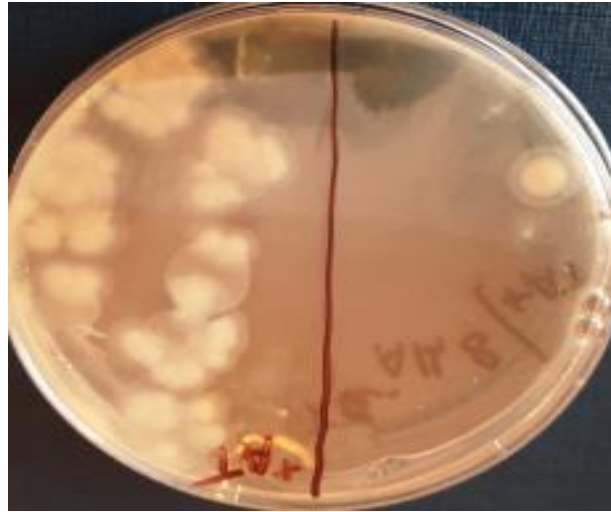


Рис. 3.11. Інтенсифікація росту тест-культури *P.aeruginosa* під впливом аміноглікозиду в концентрації 8 мг/л (ліва половина чашки) на відміну від впливу комбінації аміноглікозиду в концентрації 8 мг/л з ДК (права половина чашки)

Під впливом діоксиду кремнію в поєднанні з пеніциліном-сульбактамом у розведенні 8 і 16 мг/л ріст *P.aeruginosa* зменшувався (рис. 3.12).

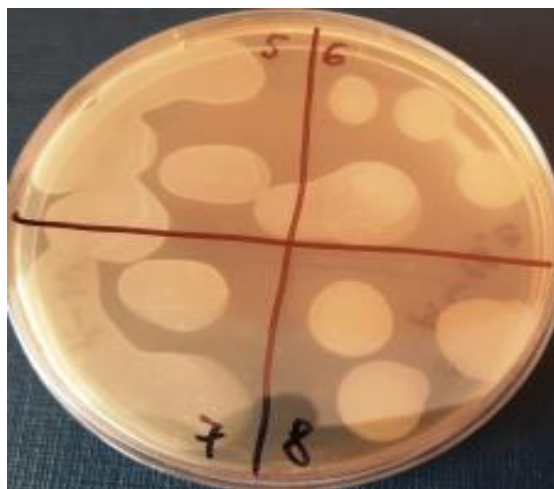


Рис. 3.12. Ріст *P.aeruginosa* під впливом пеніциліну-сульбактаму в концентрації 16 (5) і 8 (7) мг/л без 3 % розчину ДК та в поєднанні з 3 % розчином ДК (6, 8 відповідно)

Звертає на себе увагу той факт, що ріст *P.aeruginosa* зупинявся під впливом 3 % розчину ДК в поєднанні з усіма досліджуваними АБП.

*Вплив 3 % розчину ДК в поєднанні з досліджуваними АБП на ріст S.aureus*

Результати візуальних спостережень свідчать, що присутність ДК сприяє тому, що ріст тест-культури *S.aureus* зосереджується в краплях та навколо крапель 3 % розчину ДК у варіанті з цефалоспорином III покоління в концентрації 32 і 64 мг/л (рис. 3.13).

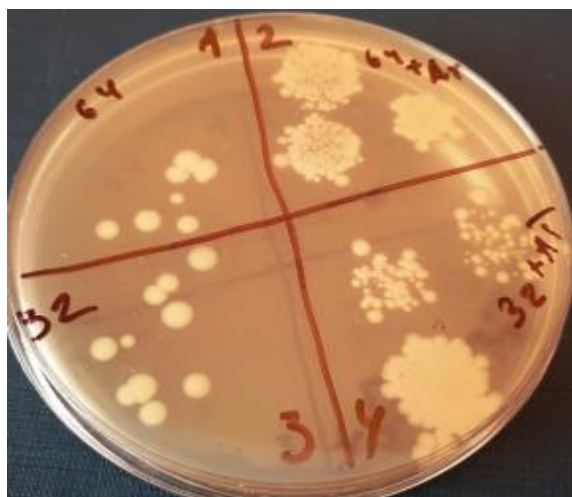


Рис. 3.13. Вплив 3 % розчину ДК в поєднанні з цефалоспорином III покоління у концентрації 64 (2) і 32 (4) мг/л

Росту *S.aureus* не було під впливом цефалоспорино III покоління- сульбактаму в концентраціях 16 та 8 мг/л в поєднанні з 3 % розчином ДК (рис. 3.14).



Рис. 3.14. Ліва половина чашки Петрі (варіант «цефалоспорин III покоління без ДК»): 16 мг/л (верхня частина), та 8 мг/л (нижня частина); права половина чашки Петрі (варіант «цефалоспорин III покоління з ДК»): 16 мг/л (верхня частина), 8 мг/л (нижня частина)

Вплив 3 % розчину ДК в поєднанні з аміноглікозидом на життєздатність тест-культури *S.aureus* візуально добре помітний – ріст МО значно зменшився (рис. 3.15).

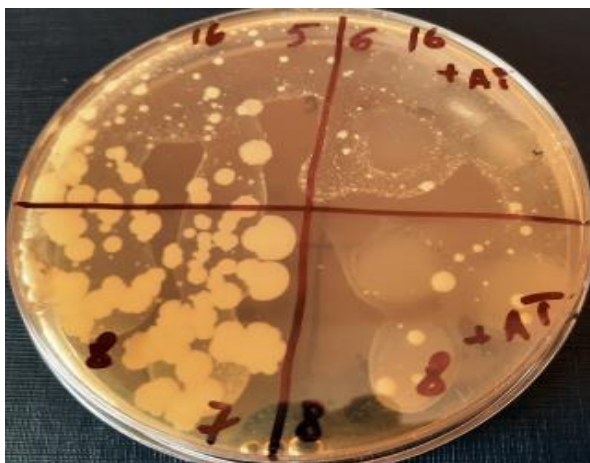


Рис. 3.15. Ріст *S.aureus* під впливом аміноглікозиду в концентраціях 16 (5) та 8 (7) мг/л без 3 % розчину ДК та в поєднанні з 3 % розчином ДК (6, 8 відповідно)

Візуально помітний вплив пеніциліну-сульбактаму в концентрації 16 мг/л в поєднанні з 3 % ДК на ріст *S.aureus* (рис. 3.16).

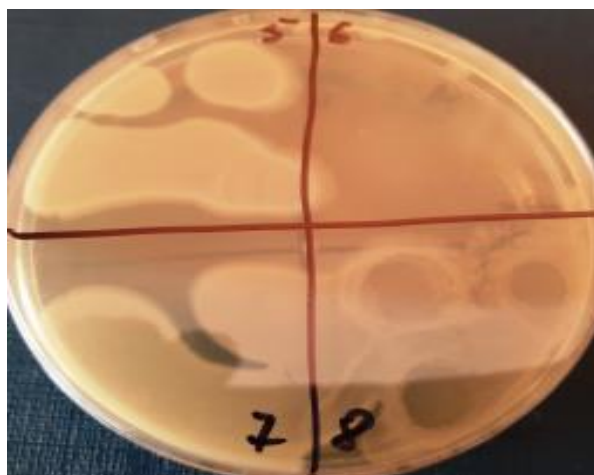


Рис. 3.16. Ріст *S.aureus* під впливом пеніциліну-сульбактаму в концентраціях 16 (5) та 8 (7) мг/л без 3 % розчину ДК та в поєднанні з 3 % розчином ДК (6, 8 відповідно)

При проведенні дослідів з аміноглікозидом в концентраціях 64 і 32 мг/л констатовано відсутність росту у варіантах як без 3 % розчину ДК, так і з ним (рис. 3.17).



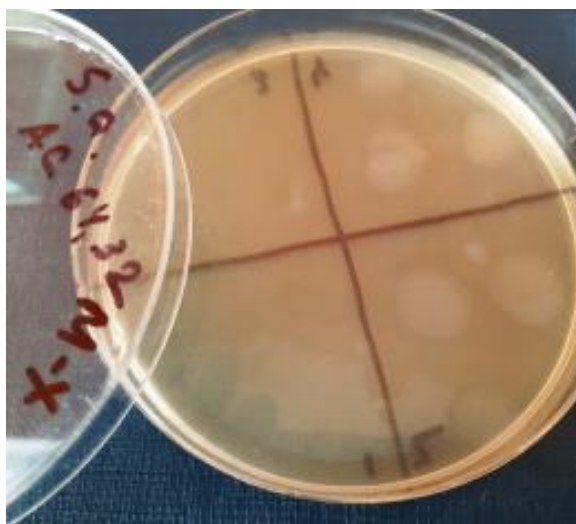


Рис. 3.17. Ліва половина чашки Петрі – варіант «аміноглікозид у концентрації 64 та 32 мг/л»; права половина чашки Петрі – варіант з ДК

Наявність біліарного стента – один з основних факторів ризику колонізації мультирезистентними МО, проте водночас у комбінації з АБП це ургентний метод контролю джерела інфекції при ГХ. Розробка методики впливу наночастинок на збудників БІ, а саме застосування ДК з певними групами АБП для виявлених МО, є важливим кроком у запобіганні бактеріобілії, зокрема дане експериментальне дослідження (*in vitro*) демонструє ефективність застосування вказаної комбінації препаратів, що обумовлено зменшенням та відсутністю росту МО при контрольних спостереженнях.

Проведення подальших досліджень з більш широким спектром антибіотиків та 3 % розчином ДК для клінічно значущих видів МО необхідне та перспективне.

### **Матеріали розділу викладені в таких роботах здобувачки:**

- Дронов ОІ, Ковальська ІО, Насташенко ІЛ, Левченко ЛВ, Щигель ІА, Онищенко МО, Малиш АО. Оцінка характеру мікробної флори на етапах лікування у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу. Медична наука України. 2021;17(4):41-55. DOI: 10.32345/2664-4738.4.2021.07.
- Дронов ОІ, Ковальська ІО, Насташенко ІЛ, Кондратюк ТО, Левченко ЛВ. Експериментальне дослідження особливостей впливу препарату сорбційної дії діоксиду кремнію на збудників холангіту. Клінічна хірургія. 2021;88(3-4):80-6. DOI: 10.26799/2522-1396.2021.3-4.80.
- Dronov O, Kovalska I, Nastashenko I, Levchenko L. Ascending cholangitis in patients with malignant obstructive jaundice is associated with biliary tree compression. In: 53<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Pancreatic Club; 2021 Jun 9-11; Verona-Italy.

**РОЗДІЛ 4**

**ВИЗНАЧЕННЯ ФАКТОРІВ, ЩО СПРИЯЮТЬ ВИНИКНЕННЮ  
ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО ВИСХІДНОГО ХОЛАНГІТУ.  
РОЛЬ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ БІЛАРНОЇ ДЕКОМПРЕСІЇ  
ТА ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО ВИСХІДНОГО ХОЛАНГІТУ У РОЗВИТКУ  
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ**

ПВХ є одним з основних факторів незадовільних результатів лікування та прогнозу у пацієнтів з ОЖПГ. Несвоєчасна діагностика ПВХ сприяє розвитку системної ендотоксемії і, як наслідок, декомпенсованої поліорганної дисфункції, що погіршує клінічний перебіг та прогноз захворювання [7, 72]. У зв'язку з чим, рання діагностика ПВХ є ключовим фактором у підвищенні ефективності лікування таких пацієнтів.

**4.1. Кореляційний аналіз факторних ознак, що сприяють розвитку передопераційного висхідного холангіту**

Для з'ясування кореляційних зв'язків між змінними вік, ІМТ, ЦД, тяжкість ОЖ, тривалість ОЖ до госпіталізації, виявлення флори і її АБР на момент декомпресії жовчних шляхів з наявністю та ступенем тяжкості ПВХ використано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена та Фі V Крамера.

Аналіз виконувався на основі даних пацієнтів групи А.

Визначено: відсутність кореляції між діагностованим ПВХ та віком ( $r = -0,08$ ,  $p = 0,37$ ), ступенем тяжкості ПВХ та віком ( $r = 0,223$ ,  $p = 0,245$ ). Зокрема, медіана віку пацієнтів з легким ступенем ПВХ становила 61 (56,0-67,0  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) років, а з середнім – 66 (58,5; 68,75) років (рис. 4.1).

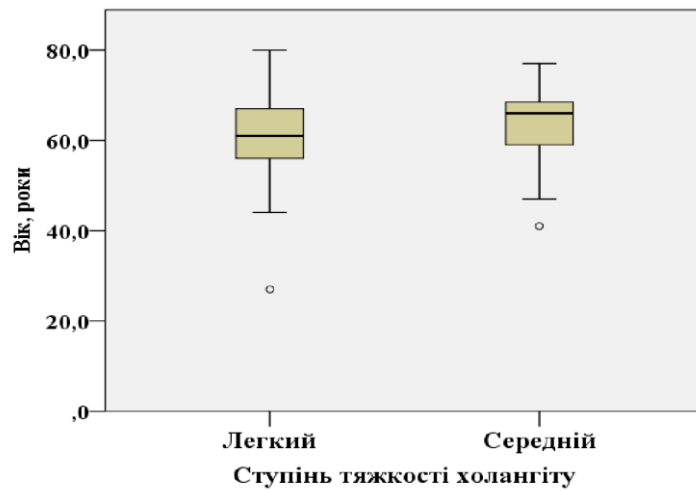


Рис. 4.1. Медіана віку пацієнтів у залежності від ступеню тяжкості ПВХ

Також не було виявлено статистично значимої різниці між ступенем тяжкості ПВХ та віковими категоріями пацієнтів за ВООЗ ( $\chi^2= 4,162, p=0,245$ ) (рис.4.2).

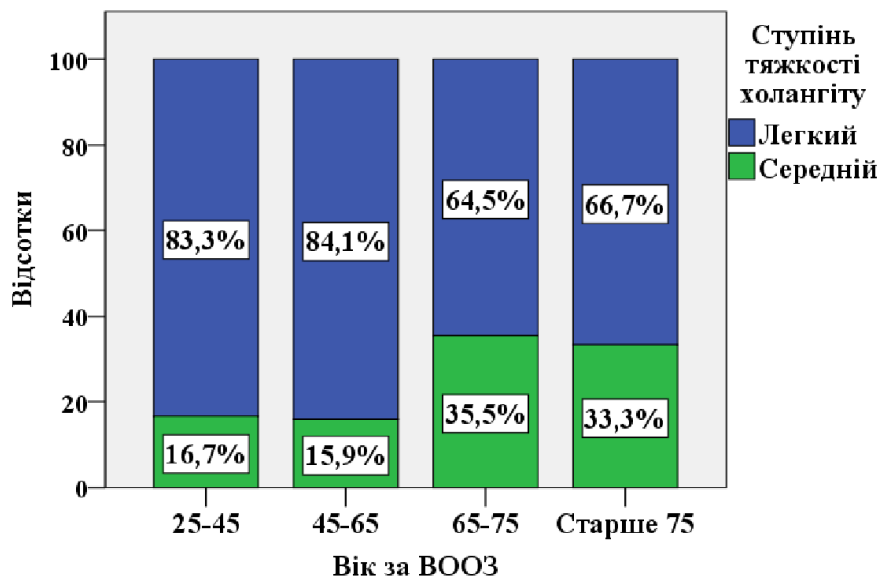


Рис. 4.2. Частота ПВХ у залежності від віку за ВООЗ та ступеню тяжкості

У всіх вікових категоріях переважав ПВХ легкого ступеня, при чому серед осіб літнього віку спостерігалась статистично значиме зменшення частоти легкого ступеня тяжкості ПВХ ( $p=0,005$ - кутове перетворення Фішера (з урахування поправки Йейтса), отримані дані в нашому дослідженні відповідали критеріям

Тоkyо Guidelines (TG 2018) (вік пацієнта  $\geq 75$  років, як один з комплексу предикторів ГХ II ступеню).

Кореляції між ІМТ і діагностованим ПВХ ( $r = -0,04$ ,  $p = 0,62$ ) та ступенем його тяжкості не відмічалось ( $r = 0,310$ ,  $p = 0,152$ ).

Статистично значимої різниці показника ІМТ в залежності від ступеню тяжкості ПВХ не виявлено ( $p = 0,383$  критерій Мана-Уїтні). Так, медіана ІМТ у пацієнтів з легким ступенем тяжкості ПВХ становила 27,0 (24,9-28,9  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), а з середнім - 27,6 (26,48-28,8  $Q_I$ - $Q_{III}$ )  $кг/м^2$  (рис. 4.3).

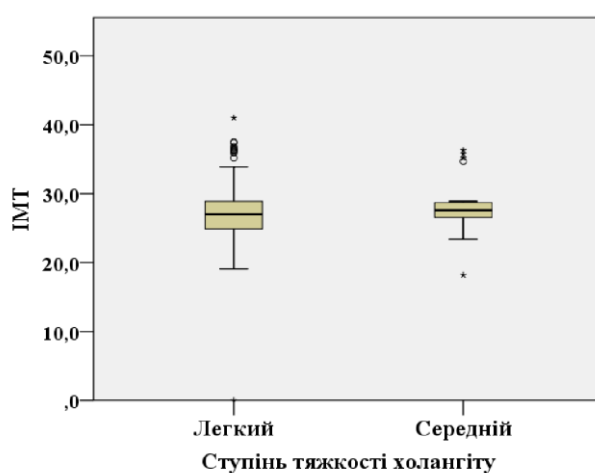


Рис. 4.3. Медіана ІМТ пацієнтів основної групи в залежності від ступеню тяжкості ПВХ

Статистично значимої різниці між частотою легкого та середнього ступеня ПВХ в залежності від показника ІМТ не виявлено ( $\chi^2 = 8,085$ ,  $p = 0,152$ ).

Кореляції між ступенем тяжкості ЦД та ступенем тяжкості ПВХ не відмічалось ( $r = 0,058$ ,  $p = 0,06$ ).

При оцінці показників обох груп дослідження визначено негативний середнього ступеню виразності кореляційний зв'язок, що спостерігався між ступенем тяжкості ПВХ та тяжкістю ОЖ на момент госпіталізації ( $r = -0,592$ ,  $p < 0,001$ ), що підтверджено методом логістичної регресії  $ВШ = 0,9$  (95% ДІ 0,96-0,99)  $AUC = 0,91$  (95% ДІ (0,87 – 0,96),  $p < 0,001$  та відповідало даним Тоkyо Guidelines (TG 18) (гіпербілірубінемія  $\geq 85$   $мкмоль/л$ , як один з комплексу предикторів ГХ II ступеню).

Встановлено наявність сильного кореляційного зв'язку між ступенем тяжкості ПВХ та тривалістю жовтяниці ( $r=0,764$ ,  $p<0,001$ ).

Виявлено статистично значиму різницю між ступенем тяжкості ПВХ в залежності від тривалості ОЖ ( $\chi^2= 8,085$ ,  $p<0,001$ ) (табл.4.1, рис.4.4).

Таблиця 4.1

**Порівняння частоти ПВХ за ступенем тяжкості залежно від тривалості ОЖ**

Періоди тривалості ОЖ, дів		Ступінь тяжкості холангіту			p
		легкий	Середній	відсутній	
1-10	n	24	0	32	<0,001
	%	36,4%	0,0%	100,0%	
10-20	n	20	29	0	<0,001
	%	43,9%	52,6%	0,0%	
20-30	n	13	15	0	<0,001
	%	19,7%	39,5%	0,0%	
Більше 30	n	0	3	0	0,019
	%	0,0%	7,9%	0,0%	

Бінарний логістичний регресійний аналіз показав статистично значимий зв'язок між тривалістю жовтяниці та ступенем тяжкості ПВХ ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,264$ ,  $p<0,001$ ).

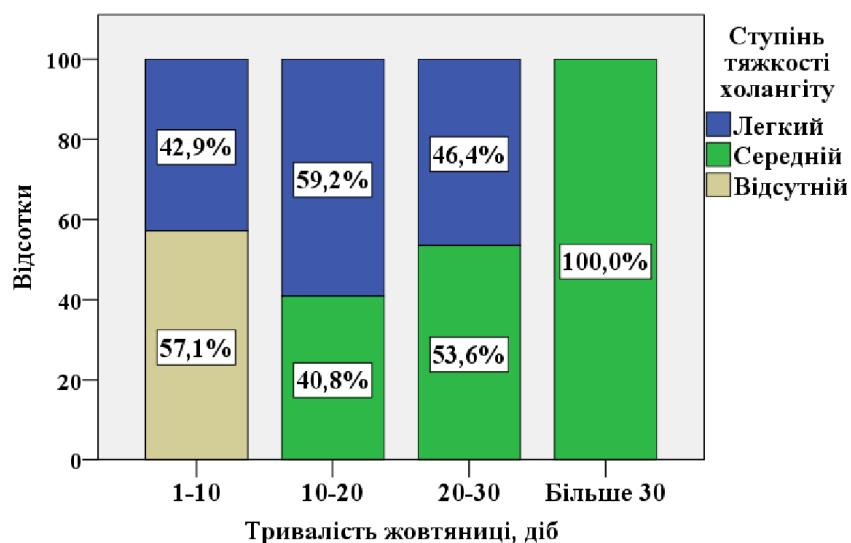


Рис. 4.4. Частота ПВХ за ступенем тяжкості в залежності від тривалості ОЖ

Ступінь тяжкості ПВХ слабо корелював з наявністю мікрофлори ( $r=0,220$ ,  $p=0,04$ ) та АБР ( $r=0,231$ ,  $p=0,03$ ) мікрофлори на момент біліарної декомпресії. У пацієнтів з легким ПВХ превалювала монофлора (65,2 %), із ПВХ середньої тяжкості – полімікробна флора (57,9 %),  $\chi^2=4,487$ ,  $p=0,03$ . Частота резистентної мікрофлори при легкому ПВХ становила 23,9 %, при ПВХ середньої тяжкості – 44,7 %,  $\chi^2=4,061$ ,  $p=0,044$ .

#### 4.2. Динаміка зниження білірубіну та трансаміназ у пацієнтів групи А

При аналізі Фрідмана динаміки змін рівнів показників печінкових проб у пацієнтів групи А із середнім ступенем тяжкості ОЖ встановлено статистично значиму різницю залежно від періоду визначення показника ( $p<0,001$ ) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Порівняння середніх значень (М (Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>)) показників печінкових проб у пацієнтів групи А із середнім ступенем тяжкості ОЖ залежно від періоду забору матеріалу**

Показник	Період			p-value
	до ПБД	5 доба після ПБД	10 доба після ПБД	
Білірубін, мкмоль/л	209,5 (189,75-232,75)	121,5 (98,0-142,75)	62,0 (39,75-84,75)	<0,001
АСТ, Од/л	182,5 (146,25-265,0)	135,5 (93,5-182,75)	79,0 (65,25-106,75)	
АЛТ, Од/л	298,0 (269,0-360,75)	187,5 (156,25-225,25)	101,5 (86,0-124,0)	

Примітка.\*- аналіз Фрідмана.

Апостеріорний аналіз показав, що починаючи з 5 до 10 доби після ПБД відбувалось статистично значиме зниження рівнів загального білірубіну, АСТ та АЛТ порівняно з його рівнями до ПБД (білірубін до ПБД vs. на 5 добу  $p < 0,001$ ; білірубін на 5 добу vs. на 10 добу  $p < 0,001$ ; АЛТ на 5 добу vs до ПБД  $p < 0,001$ ; АЛТ на 10 добу vs на 5 добу  $p < 0,001$ ; АСТ на 5 добу vs до ПБД  $p = 0,002$ ; АСТ на 10 добу vs на 5 добу  $p < 0,001$ ).

При аналізі Фрідмана динаміки змін рівнів показників печінкових проб у пацієнтів групи А із тяжкою ОЖ встановлено статистично значиму різницю залежно від періоду визначення показника ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Порівняння середніх значень (М (Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>)) печінкових проб у пацієнтів групи А із тяжкою ОЖ залежно від періоду забору матеріалу**

Показник	Період			p-value
	до ПБД	5 доба після ПБД	10 доба після ПБД	
Білірубін, мкмоль/л	284,5 (258,75-314,5)	196,0 (162,25-224,5)	109,5 (84,0-141,25)	<0,001
АСТ, Од/л	239,5 (186,25-301,75)	163,5 (112,5-200,5)	96,5 (78,0-116,5)	
АЛТ, Од/л	337,0 (300,25-423,25)	218,5 (177,5-296,75)	132,0 (107,25-172,75)	

Примітка.\*- аналіз Фрідмана.

Апостеріорний аналіз показав, що у пацієнтів з тяжкою ОЖ починаючи з 5 до 10 доби після ПБД також відбувалось статистично значиме зниження рівнів



загального білірубину, АСТ та АЛТ порівняно з його рівнями до ПБД (білірубін до ПБД vs. на 5 добу  $p < 0,001$ ; білірубін на 5 добу vs. на 5 добу  $p < 0,001$ ; АЛТ на 5 добу vs до ПБД  $p < 0,001$ ; АЛТ на 10 добу vs на 5 добу  $p < 0,001$ ; АСТ на 5 добу vs до ПБД  $p < 0,001$ ; АСТ на 10 добу vs на 5 добу  $p < 0,001$ ).

Порівнюючи вплив методик біліарної декомпресії на динаміку зниження показників печінкових проб, відмінності між ними не було виявлено,  $p > 0,05$  (рис. 4.5).

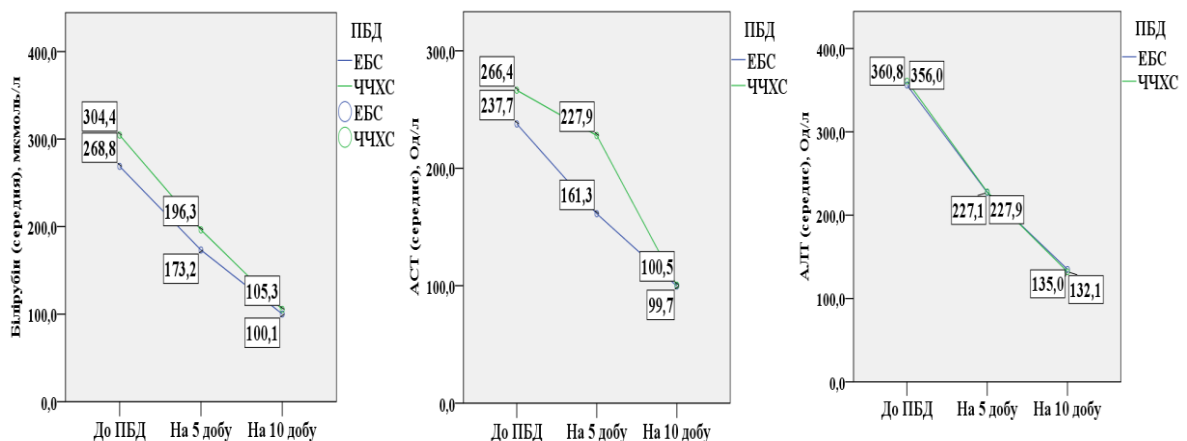


Рис. 4.5. Динаміка рівня печінкових проб залежно від терміну визначення у пацієнтів з ЕБС та ЧЧХС

### 4.3. Порівняльний аналіз післяопераційних ускладнень у групах дослідження, оцінка факторів-ризиків їх розвитку

При аналізі ПО ускладнень, останні були діагностовані у 44 пацієнтів, що становило 32,3 %. У 31 (36,9 %) пацієнта групи А спостерігалися ПО ускладнення, що статистично не відрізнялися від показників групи В- 13 пацієнтів (25 %),  $p = 0,2$ . У 11 (13,1 %) пацієнтів з групи ПБД та 5 (9,6 %) пацієнтів групи без ПБД характер ускладнень був комбінованим (так, неспроможність гепатикоєюноанастомозу супроводжувалося нагноєнням ПО рани у обох групах пацієнтів, у 4 (4,8 %) пацієнтів групи А та 1 (1,9 %) пацієнта групи В діагностовано ПОПН класу В з РІ, у 4 (4,9 %) пацієнтів групи А та 2 (3,8 %) пацієнтів групи В рання ПО летальність була спричинена розвитком ПОПН класу С з внутрішньочеревним абсцесом, інфікуванням рани та арозивною кровотечею класу С, у 1 (1,2 %) пацієнта групи А

причиною летальності стала арозивна кровотеча класу С на фоні гострої печінкової недостатності, внаслідок тромбозу ворітної вени). Інфікування післяопераційної рани статистично відрізняло дві групи пацієнтів,  $p=0,02$ .

Характеристика післяопераційних ускладнень наведена у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

### Характеристика післяопераційних ускладнень

Структура післяопераційних Ускладнень	Група				p
	А (ПБД) n=31(36,9%)		В (без ПБД) n=11(25%)		
	n	%	n	%	
Clavien-Dindo $\geq 3$	4	4,8	2	3,8	0,9
ПОПН					
клас А	–	–	1	1,9	0,8
клас В	5	6,0	3	5,8	0,7
клас С	3	3,6	2	3,8	0,7
Гастростаз					
клас В	3	3,6	3	5,8	0,9
клас С	1	1,2	1	1,9	0,7
Зовнішня жовчна нориця	1	1,2	1	1,9	0,7
Інфікування післяопераційної рани	21	25	4	7,7	0,02

Примітка. \* - порівняння результатів двох груп виконано  $\chi^2$  методом.

Померли 6 пацієнтів: 4 (4,8 %) – в групі А, 2 (3,8 %) – у групі В. Показник ранньої (90-денної) смертності становив 4,4 %. ПОПН класу С з внутрішньочеревним абсцесом, інфікуванням рани та арозивною кровотечею класу С стала причиною смерті 3 (3,6 %) пацієнтів групи А та 2 (3,8 %) пацієнтів групи В; арозивна кровотеча на фоні гострої ПН внаслідок тромбозу ворітної вени спричинила смерть 1 пацієнта групи А. За показником смертності обидві групи пацієнтів статистично значущо не відрізнялися ( $p=0,9$ ).

При проведенні аналізу не було виявлено статистичної різниці (за критерієм  $\chi^2$  з урахуванням поправки Йейтса) частоти ПО ускладнень у двох групах:  $36,9 \pm 5,3$  % (для пацієнтів з ПБД) та  $25 \pm 6,0$  % (для пацієнтів без ПБД),  $p=0,2$  (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Значення частоти ПО ускладнень показників у групах дослідження**

Післяопераційне ускладнення	Група, n (% $\pm$ m %)		p
	A (ПБД)	B (без ПБД)	
Так	31 ( $36,9 \pm 5,3$ )	13 ( $25 \pm 6,0$ )	0,2
Ні	53 ( $63,1 \pm 5,3$ )	39 ( $75 \pm 6,0$ )	

При загальній оцінці рівня інфекції з боку рани (додатково з урахуванням структури летальних випадків) було визначено збільшення ( $p=0,02$ ) частоти даного ускладнення у групі пацієнтів з ПБД  $25 \pm 4,7$  % проти  $7,7 \pm 3,7$  % без ПБД (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Значення частоти інфікування рани у групах дослідження**

Ранова інфекція	Група, n (% $\pm$ m %)		p
	A (ПБД)	B (без ПБД)	
Так	21 ( $25 \pm 4,7$ )	4 ( $7,7 \pm 3,7$ )	0,02
Ні	63 ( $75 \pm 4,7$ )	48 ( $92,3 \pm 3,7$ )	

У групі А, виконавши порівняння двох методик ПБД за структурою ПО ускладнень, статистичної відмінності між двома групами не виявлено - у групі ЕБС частота ускладнень становила  $37,5 \pm 6,7$  %, у групі ЧЧХС  $35,7 \pm 9,1$  %,  $p=1,0$ , проте виконання ЧЧХС підвищувало рівень ранової інфекції  $42,9 \pm 7,1$  % проти  $17,1 \pm 5,03$  %,  $p=0,03$ . (табл. 4.7).

Частота ускладнень у групі пацієнтів з ПБД

Ускладнення		Методика ПБД, n (% ± m %)		p
		ЕБС, n=56	ЧЧХС, n=28	
Післяопераційні	Так	21 (37,5 ± 6,7)	10 (35,7 ± 9,1)	1,0
	Ні	35 (62,5 ± 6,7)	18 (64,3 ± 9,1)	
Ранова інфекція	Так	10 (17,1 ± 5,03)	12 (42,9 ± 7,1)	0,03
	Ні	46 (82,9 ± 5,03)	16 (57,1 ± 7,1)	

Для пацієнтів, яким була виконана ПБД, частота ускладнень з боку рани становила 25 % (95% ДІ 16,2 %-35,6 %), для пацієнтів, яким ПБД не виконували 7,7 % (95 % ДІ 2,1 %-18,5 %). Точкова та інтервальна оцінка ризику ранових ускладнень у двох групах представлена на рисунку 4.6.

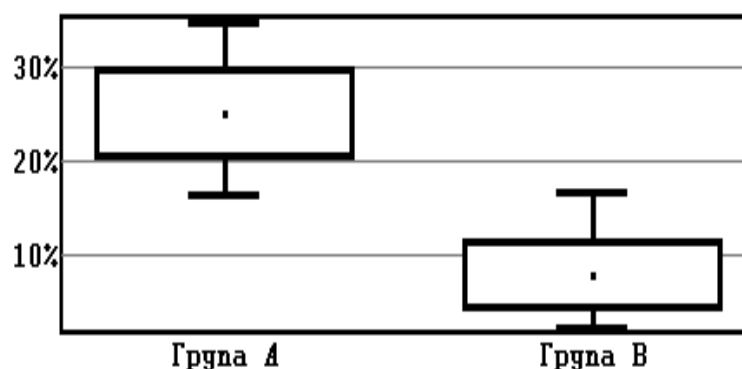


Рис. 4.6. Точкова та інтервальна оцінка ризику РІ у групі А та групі В

Порівнюючи ризики інфікування рани у групах пацієнтів, встановлено, що виконання ПБД підвищує ризик РІ  $VR=3,25$  (95 % ДІ 1,2-8,9),  $p=0,01$  (за точним критерієм Фішера).

Оцінюючи вплив методик ПБД виявлено, що частота РІ при виконанні ЕБС становила 17,9% (95% ДІ 8,9%-30,4%) проти 42,9% (95% ДІ 24, %- 62,8%). Точкова та інтервальна оцінка ризику ранових ускладнень у групі пацієнтів з ЕБС та ЧЧХС представлена на рисунку 4.7.

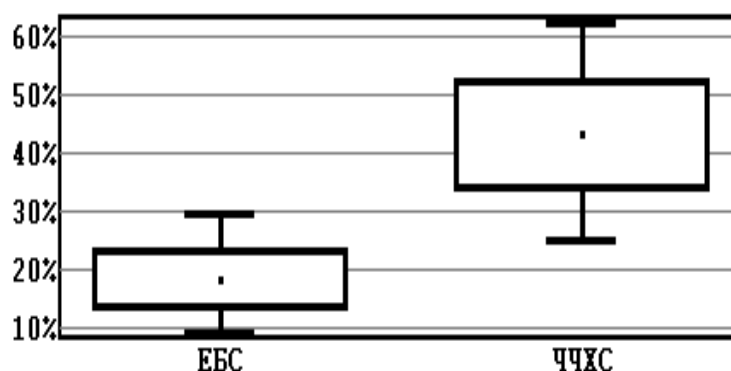


Рис. 4.7. Точкова та інтервальна оцінка ризику ранових ускладнень у групі пацієнтів з ЕБС та ЧЧХС

Оцінено показник КХПЛ, що становив 4,0 (95 % ДІ 2,2-21,1 на рівні значимості  $p=0,05$ ). Таким чином, методика ЧЧХС на кожні 4 проліковані випадки спричиняє на одне ускладнення більше, ніж виконання ЕБС. Для пацієнтів групи ЕБС шанси РІ знизилися більше ніж у 3 рази,  $ВШ=0,29$  (95 % ДІ 0,09-0,9),  $p=0,02$  за методом Фішера.

При аналізі впливу методик ПБД на загальну структуру ПО ускладнень статистичної різниці не виявлено,  $p=1,0$ . Порівняння частоти ПО ускладнень з урахуванням виконаного методу біліарної декомпресії наведено у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

**Порівняння частоти ускладнень у пацієнтів групи А,  
залежно від методики ПБД**

Характер ускладнення	Методика ПБД				P
	ЕБС, n=56		ЧЧХС, n=28		
	n	%	n	%	
Рання ПО смертність	2	3,6	2	7,1	0,9
Інтраабдомінальний абсцес	1	1,8	2	7,1	0,5
Гастростаз	2	3,6	2	7,1	0,9
ПОПН	5	8,9	3	10,7	0,9
Післяопераційна кровотеча	4	7,1	2	7,1	0,9
Зовнішня жовчна нориця	1	1,8	1	3,6	0,8

Для проведення аналізу розвитку ПО ускладнень використано метод побудови моделей логістичної регресії на загальній когорті пацієнтів. При побудові однофакторної моделі з урахуванням факторів: вік пацієнта, ІМТ, ЦД, ступінь тяжкості ОЖ, тривалість ОЖ, наявність чи відсутність ПВХ I-II ступеню тяжкості, наявність чи відсутність ПБД: ЕБС та ЧЧХС, термін біліарної декомпресії, чи передопераційного періоду у пацієнтів без ПБД, об'єм інтраопераційної крововтрати, час оперативного втручання, перебування у стаціонарі (ліжко-день), встановлено, що ризик розвитку ПО ускладнень пов'язаний з:

- наявністю ПВХ: ПВХ I ступеню тяжкості ВШ=0,27 (95 % ДІ 0,1-0,7),  $p=0,007$ , ПВХ II ступеню тяжкості ВШ=3,49 (95 % ДІ 1,63-7,47),  $p=0,001$ ;
- гіпербілірубінемією  $>250$  мкмоль/л ВШ=2,26 (95 % ДІ 1,08-4,71),  $p=0,03$ ;
- відтермінуванням оперативного лікування більше 18 діб ПБД ВШ=2,5 (95 % ДІ 1,19-5,25),  $p=0,02$ .

Вік пацієнта (ВШ=0,98 (95 % ДІ 0,94-1,02),  $p=0,3$ ), ІМТ (ВШ=0,95 (95 % ДІ 0,87-1,03),  $p=0,2$ ), ЦД (ВШ=1,29 (95 % ДІ 0,44-3,82),  $p=0,6$ ), інтраопераційна крововтрата (ВШ=1,0 (95 % ДІ 0,99-1,0),  $p=0,6$ ), час оперативного втручання (ВШ=1,0 (95 % ДІ 0,99-1,0),  $p=0,9$ ), тривалість ОЖ (ВШ=0,97 (95 % ДІ 0,93-1,01),  $p=0,1$ ), виконання ПБД (ВШ=2,05 (95 % ДІ 0,94-4,48),  $p=0,07$ ), ЕБС (ВШ=0,98 (95 % ДІ 0,47-2,04),  $p=0,97$ ), ЧЧХС (ВШ=1,78 (95 % ДІ 0,76-4,2),  $p=0,2$ ), тривалість лікування у стаціонарі (ВШ=1,03 (95 % ДІ 0,99-1,06),  $p=0,14$ ) не визначено факторами, що погіршують перебіг ПО періоду у даної когорти пацієнтів.

На виділених факторних ознаках була побудована логістична модель прогнозування ризику ПО ускладнень  $AUC=0,72$  (95 % ДІ 0,63-0,81), статистично значимо ( $p<0,05$ ) перевищує 0,5, що є свідченням адекватності та дуже доброї якості побудованої моделі. Встановлено, що ПВХ II ступеню тяжкості підвищує ризик випадку ПО ускладнень, ВШ=3,49 (95 % ДІ 1,63-7,47),  $p=0,001$ .

Враховуючи статистичну відмінність двох груп пацієнтів за рівнем РІ ( $p=0,02$ ), виконано аналіз впливу факторів-ризиків на даний тип ускладнень.

При цьому, причинами, що сприяли розвитку інфікування рани при одно факторній моделі визначено:

- АБР мікробна флора на момент ПБД ВШ=0,29 (95 % ДІ 0,1- 0,79),  $p=0,02$  та інтраопераційно ВШ=4,86 (95 % ДІ 1,7-13,8),  $p=0,003$ ;
- ПВХ I ступеню тяжкості ВШ=0,16 (95 % ДІ 0,035-0,7),  $p=0,01$ ;
- ПВХ II ступеню тяжкості ВШ=6,3 (95 % ДІ 2,21-18,0),  $p=0,0006$ ;
- виконання ПБД ВШ=3,13 (95 % ДІ 1,10-8,92),  $p=0,03$ , методом ЧЧХС ВШ=3,19 (95 % ДІ 1,25- 8,16),  $p=0,01$ ;
- термін ПБД до операції ВШ=0,96 (95 % ДІ 0,93- 0,99),  $p=0,04$ ;
- ЦД ВШ=3,01 (95 % ДІ 1,05-8,63),  $p=0,04$ . Вік пацієнта (ВШ=0,98 (95 % ДІ 0,94-1,04),  $p=0,55$ ), ІМТ (ВШ=0,97 (95 % ДІ 0,88-1,06),  $p=0,49$ ), інтраопераційна крововтрата (ВШ=1,0 (95 % ДІ 0,998-1,0),  $p=0,39$ ), тривалість операції (ВШ=1,0 (95 % ДІ 0,99-1,01),  $p=0,99$ ), тривалість ОЖ (ВШ=0,97 (95 % ДІ 0,93-1,01),  $p=0,15$ ), ЕБС (ВШ=0,87 (95 % ДІ 0,36-2,09),  $p=0,76$ ), термін лікування у стаціонарі (ВШ=1,0 (95 % ДІ 0,96-1,04),  $p=0,92$ ) не визначено факторами, що сприяли інфікуванню ПО рани.

На виділених факторних ознаках побудовано логістичну модель прогнозування  $AUC=0,79$  (95 % ДІ 0,70 – 0,88), статистично значимо ( $p<0,05$ ) перевищує 0,5, що є свідченням адекватності побудованої моделі. Встановлено, що ризик ранової інфекції зростає при наявності ПВХ II ступеню тяжкості ВШ=6,3 (95 % ДІ 2,2-18,0),  $p=0,0006$  та АБР флори на момент оперативного лікування ВШ=5,03 (95 % ДІ 1,74-14,6),  $p=0,003$ . Виконаний аналіз таксономічної структури МО, що сприяли інфікуванню рани показав вплив XDR-мікрофлори на даний тип ускладнень ВШ=4,75 (95% ДІ 1,38-16,4),  $p=0,013$  ( $AUC=0,67$  (95% ДІ 0,57 – 0,77)).

#### **4.4. Види інтраопераційних мікроорганізмів жовчі, що впливали на розвиток інфекційних післяопераційних ускладнень у пацієнтів груп дослідження**

МО, що погіршували ПО перебіг захворювання за допомогою багатofакторної моделі логістичної регресії визначено *Ps.auroginosa*, остання сприяла інфікуванню

рани та *E.faecalis*, ідентифікований збудник став однією з причин розвитку ПОПН класу В, С та інтраабдомінального абсцесу, отримані результати представлено у таблицях 4.9, 4.10. Таблиця 4.9 демонструє взаємозв'язок між типом МО, культивованого з жовчі, та ПО рановою інфекцією. Виявлено, що біліарна інфекція, викликана *Ps. auroginosa*, пов'язана з розвитком ПО ускладнень з боку рани – ВШ=3,47 (95 % ДІ 1,18-10,2), p=0,02.

Таблиця 4.9

**Асоціація між ідентифікованим інтраопераційними МО в жовчі та РІ**

Мікроорганізм	Кількість пацієнтів, n (%)		p	Logistic regression	
	всього, n=136	з рановою інфекцією, n=25 (18,4 %)		ВШ (95 % ВІ)	p
1	2		3	4	5
<i>E.coli</i>			0,93		
Позитивний	62 (45,6)	13 (52)			
Негативний	74 (54,4)	12 (48)			
<i>Kl.pneumoniae</i>			0,34		
Позитивний	57 (41,9)	14 (56)			
Негативний	79 (58,1)	11 (44)			
<i>Ps.auroginosa</i>			<b>0,04</b>	<b>3,47 (1,18-10,2)</b>	<b>0,02</b>
Позитивний	16 (11,8)	6 (24)			
Негативний	120 (88,2)	19 (76)			
<i>E.faecalis</i>			0,45		
Позитивний	30 (22,1)	5 (20)			
Негативний	106 (77,9)	21 (84)			
<i>E.faecium</i>			1		
Позитивний	14 (10,3)	3 (2,2)			
Негативний	122 (89,7)	22 (97,8)			



Продовження таблиці 4.9

1	2		3	4	5
<i>A.baumannii</i>			0,59		
Позитивний	23 (16,9)	6 (24)			
Негативний	113 (83,1)	19 (76)			
<i>E.aurogenes</i>			0,27		
Позитивний	9 (6,6)	0			
Негативний	127 (93,4)	25 (100)			
<i>S.frendii</i>			0,65		
Позитивний	15 (11)	0			
Негативний	121(89)	25 (100)			
<i>Kl.oxytoca</i>			0,41		
Позитивний	7 (5,1)	2 (8)			
Негативний	129 (94,9)	23 (92)			
<i>P.mirabilis</i>			0,75		
Позитивний	5 (3,7)	3 (12)			
Негативний	131 (96,3)	22 (88)			
<i>St.saprophyticus</i>			0,57		
Позитивний	5 (3,7)	0			
Негативний	131 (96,3)	25 (100)			

Примітка. \* – для порівняння даних використано критерій Фішера

## Асоціація між ідентифікованим інтраопераційними МО в жовчі та ПОПН

Мікроорганізм	Кількість пацієнтів, n (%)		p	Logistic regression	
	всього, n=136	ПОПН, n=13 (9,6 %)		ВШ (95 % ВІ)	
				p	
<i>E.coli</i>			0,85	<b>8,44 (1,97-36,1)</b>	<b>0,004</b>
Позитивний	62 (45,6)	5 (38,5)			
Негативний	74 (54,4)	8 (61,5)			
<i>Kl.pneumoniae</i>			0,32		
Позитивний	57 (41,9)	4 (30,8)			
Негативний	79 (58,1)	9 (69,2)			
<i>Ps.auroginosa</i>			0,57		
Позитивний	16 (11,8)	1 (7,7)			
Негативний	120 (88,2)	12 (92,3)			
<i>E.faecalis</i>			<b>0,006</b>		
Позитивний	30 (22,1)	4 (30,8)			
Негативний	106 (77,9)	9 (69,2)			
<i>E.faecium</i>			1		
Позитивний	14 (10,3)	2 (15,4)			
Негативний	122 (89,7)	11 (84,6)			
<i>A.baumannii</i>			1		
Позитивний	23 (16,9)	3 (23,1)			
Негативний	113 (83,1)	13 (76,9)			
<i>E.aurogenes</i>			0,59		
Позитивний	9 (6,6)	0			
Негативний	127 (93,4)	13 (100)			
<i>C.frendii</i>			0,82		
Позитивний	15 (11)	1 (7,7)			
Негативний	121 (89)	12 (92,3)			
<i>Kl.oxytoca</i>			1		
Позитивний	7 (5,1)	3 (23,1)			
Негативний	129 (94,9)	10 (76,9)			
<i>P.mirabilis</i>			0,26		
Позитивний	5 (3,7)	2 (15,4)			
Негативний	131 (96,3)	11 (84,6)			
<i>St.saprophyticus</i>			1		
Позитивний	5 (3,7)	1 (7,7)			
Негативний	131 (96,3)	12 (92,3)			

Примітка. \* – для порівняння даних використано критерій Фішера.

Виявлено, що при ідентифікації *E.faecalis* в жовчі ризик розвитку ПОПН зростає ВШ=8,44 (95 % ДІ 1,97-36,1),  $p=0,006$ . Також статистично підтверджено вплив даного МО на появу інтраабдомінального абсцесу, ВШ=8,79 (95 % ДІ 1,37-56,5),  $p=0,02$  (*E.faecalis* підтверджено бактеріологічно у всіх 5 (3,7 %) пацієнтів з абсцесом черевної порожнини).

Таким чином, встановлено, що виконання ПБД не являється несприятливим чинником, що погіршує ПО прогноз, враховуючи загальну характеристику ПО ускладнень, проте підвищує ризик розвитку РІ, зокрема методика ЧЧХС збільшує вірогідність інфікування рани на 25 % вище, ніж виконання ЕБС.

Багатофакторний аналіз показав - основна причина ПО ускладнень, зокрема, і РІ – ПВХ II ступеню тяжкості. Основна ймовірність розвитку якого залежить від тривалості жовтяниці до біліарної декомпресії більше 10 діб та ступеню тяжкості ОЖ.

Статистично значиме зниження рівня білірубіну та трансаміназ відбувалося з 5-10 добу після ПБД у пацієнтів з ОЖ середнього та важкого ступеню.

XDR- біліарна флора, ідентифікована інтраопераційно є етіологічним фактором виникнення РІ.

З'ясовано, що найбільш прогностично несприятливими МО є *Ps.auroginosa* та *E.faecalis*, що впливали на розвиток РІ, ПОПН та інтраабдомінального абсцесу відповідно.

**Матеріали розділу викладені в таких роботах здобувачки:**

– Дронов ОІ, Левченко ЛВ. Передопераційна біліарна декомпресія у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу, ускладненою холангітом, та її вплив на розвиток післяопераційних ускладнень. Клінічна хірургія. 2021;88(9-10):3-10. DOI:10.26779/2522-1396.2021.9-10.03.

– Дронов АІ, Насташенко ІЛ, Бакунец ЮП, Бакунец ПП, Левченко ЛВ. Проблемные вопросы эндоскопического билиарного стентирования. Клінічна хірургія. 2019;86(7):13-7. DOI:10.26779/2522-1396.2019.07.13.

– Дронов АІ, Насташенко ІЛ, Ковальська ІА, Бакунец ЮП, Левченко ЛВ. Эндобилиарное стентирование при билиарной обструкции, осложненной холангитом. Хирургия. Восточная Европа, 2020;9(4):344-50. DOI:10.34833/PI.2020.9.4.016.

## РОЗДІЛ 5

# КОЕФІЦІЄНТ С-РЕАКТИВНИЙ ПРОТЕЇН/ПРЕАЛЬБУМІН ЯК ДІАГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО ВИСХІДНОГО ХОЛАНГІТУ ТА ЙОГО ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ОБТУРАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ ПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ

### 5.1. Аналіз значень коефіцієнта та його роль у діагностиці передопераційного висхідного холангіту

Медіана значення СРП/ПА на момент виконання ПБД становила 0,32 (0,20-0,47  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), а на момент операції – 0,02 (0,01-0,03  $Q_I$ - $Q_{III}$ ). Порівняльний аналіз середніх значень коефіцієнта СРП/ПА у здорових осіб та пацієнтів групи А показав, що медіана значень даного коефіцієнта у хворих з ПВХ на момент декомпресії та основного оперативного втручання була статистично значущо більшою – 0,32 (0,20-0,47  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) та 0,02 (0,01-0,03  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), ніж у здорових осіб – 0,01 (0,01-0,02  $Q_I$ - $Q_{III}$ );  $p < 0,001$  та  $p = 0,004$  відповідно (рис. 5.1, 5.2).

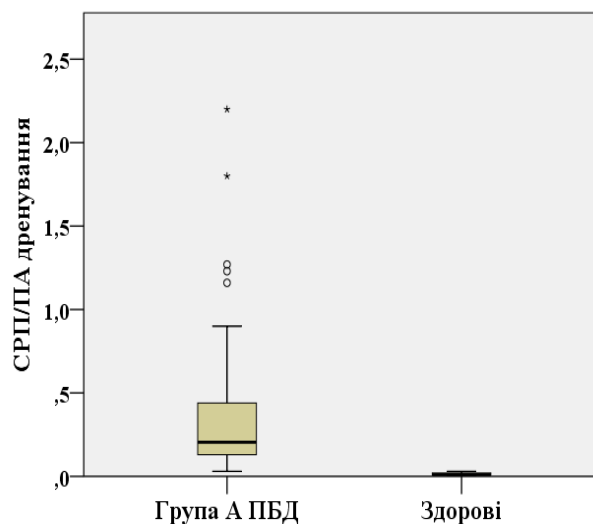


Рис. 5.1. Медіани значень коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів групи А на момент дренивання та у здорових осіб

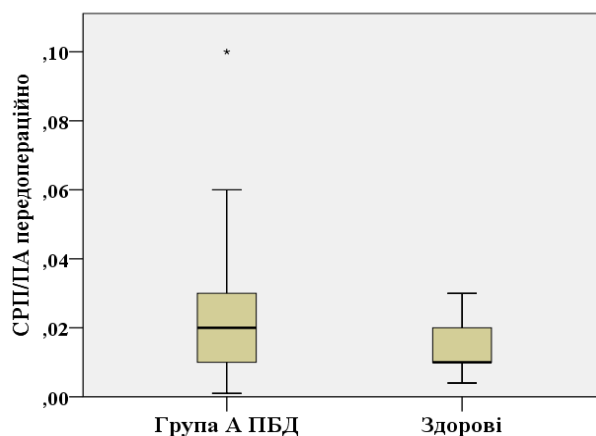


Рис. 5.2. Медіани значень коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів групи А на момент основного оперативного втручання та у здорових осіб

Медіана значень коефіцієнта СРП/ПА на момент операції статистично значущо знижувалась порівняно з відповідним показником на етапі декомпресії,  $p < 0,001$  (рис. 5.3).

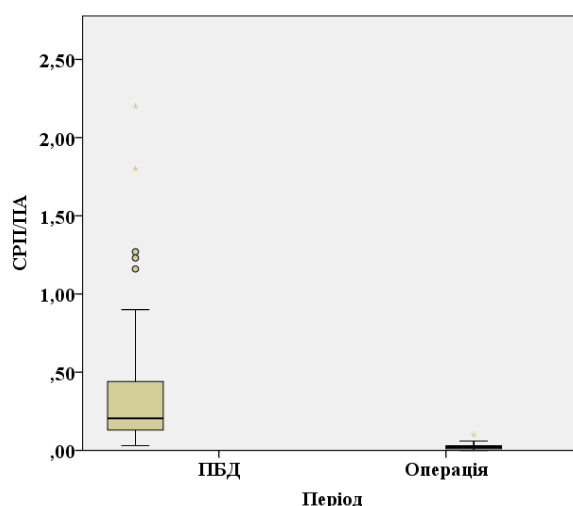


Рис. 5.3. Медіани значень коефіцієнта СРП/ПА на момент виконання декомпресії і на момент виконання операції

Кореляційний аналіз з використанням коефіцієнта Спірмена показав наявність прямого помірною зв'язку між значенням коефіцієнта СРП/ПА на момент проведення ПБД та перед оперативним втручанням ( $r=0,436$ ,  $p < 0,001$ ). За допомогою квадратичної нелінійної регресії встановлено, що виконання дренивання підвищує вірогідність зниження рівня коефіцієнта СРП/ПА на 18 % ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,18$ ,  $p < 0,001$ ).

Так, до декомпресії діапазон значень коефіцієнта СРП/ПА становив 0,03-2,2, а на момент виконання основного оперативного втручання – 0,001-0,1 (рис. 5.4).

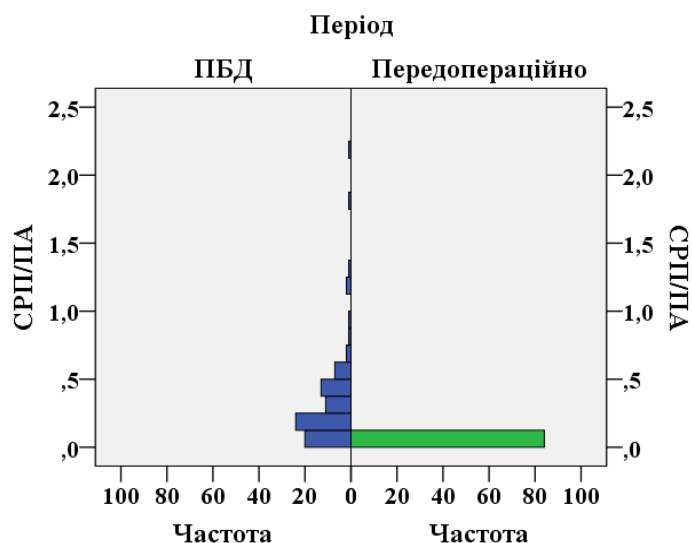


Рис. 5.4. Розподіл значень коефіцієнта СРП/ПА залежно від етапу дослідження

Визначено, що показники коефіцієнта СРП/ПА на момент ПБД були статистично значимо ( $p < 0,001$ ) вище, ніж після ПБД протягом усього періоду лікування до радикальної операції (критерій Вілкоксона). За результатами застосування критерію Фрідмана встановлено статистично значиме зниження рівнів коефіцієнту СРП/ПА з 7-14 добу лікування ( $p = 0,030$ ) у порівнянні від моменту госпіталізації.

Таблиця 5.1

#### Динаміка зміни значення коефіцієнту СРП/ПА після ПБД

Час вимірювання	Значення коефіцієнту Me (Q <sub>I</sub> -Q <sub>III</sub> )	Рівень значимості відмінності, p
До ПБД	0,32 (0,20-0,47)	$<0,001$
На 7 добу після ПБД	0,07 (0,05-0,08)	
На 14 добу після ПБД	0,03 (0,01-0,05)	
Перед оперативним лікуванням	0,02 (0,01-0,03)	

Оцінивши різницю динаміки значення коефіцієнта у пацієнтів групи А з урахуванням методики виконання ПБД, статистичної відмінності не виявлено,  $p > 0,05$  (рис. 5.5).

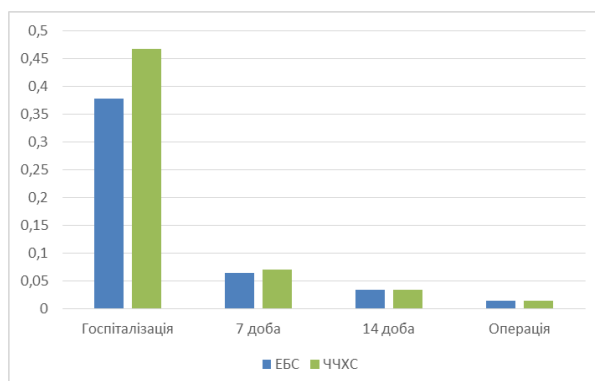


Рис. 5.5. Динаміка значення коефіцієнту у пацієнтів з ЕБС та ЧЧХС

У всіх пацієнтів ( $n=84$ ), яким виконували ПБД, було діагностовано ПВХ: I ступеня тяжкості – у 48 (57,1%), II ступеня тяжкості – у 36 (42,9%). У пацієнтів з легким ПВХ перед ПБД медіана значень коефіцієнта СРП/ПА становила 0,16 (0,07-0,33  $Q_I$ - $Q_{III}$ ): мінімальне значення – 0,03, максимальне – 0,6. Медіана значень коефіцієнт СРП/ПА у пацієнтів із ПВХ середньої тяжкості становила 0,38 (0,19-0,53  $Q_I$ - $Q_{III}$ ): мінімальне значення – 0,05, максимальне – 2,2.

За допомогою U-критерію Манна-Уїтні для незалежних вибірок встановлено статистично значиму різницю між медіанами коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів з легким та середнього ступеню тяжкості ПВХ,  $p < 0,001$  (рис. 5.6).

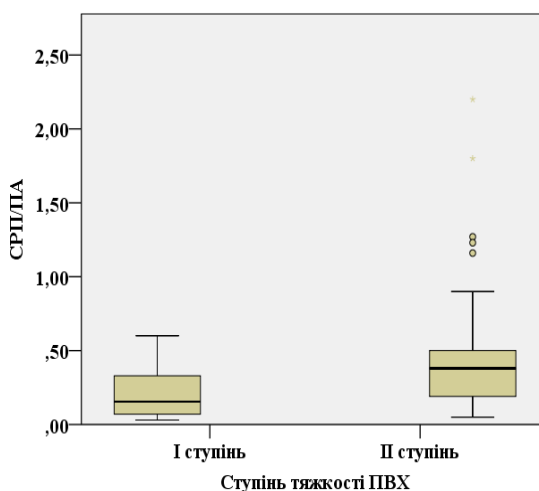


Рис. 5.6. Медіани значень коефіцієнта СРП/ПА залежно від ступеня тяжкості ПВХ



При кореляційному аналізі за допомогою коефіцієнтів  $\Phi$  і  $V$  Крамера встановлено наявність кореляційного зв'язку між ступенем тяжкості ПВХ та значеннями коефіцієнта СРП/ПА ( $r=0,381$ ,  $p<0,001$ ). Зокрема, коефіцієнт у діапазоні 0,03-0,6 статистично значущо частіше спостерігався при легкому ПВХ, а 0,6-2,2 - при ПВХ середнього ступеню тяжкості (рис. 5.7).

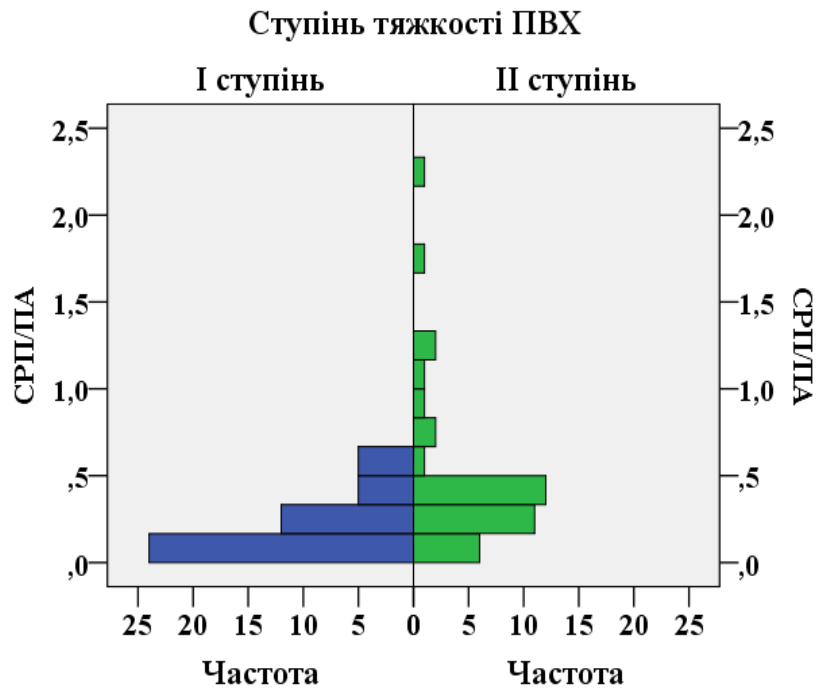


Рис. 5.7. Розподіл значень коефіцієнта СРП/ПА залежно від ступеня тяжкості ПВХ

Бінарний логістичний регресійний аналіз виявив, що збільшення ступеня тяжкості ПВХ збільшує ймовірність підвищення рівня СРП/ПА на момент дренажу на 24% ( $R^2_{(Nagelkerke)} = 0,24$ ,  $p=0,002$ ).

Виявлено також статистично значущий кореляційний зв'язок між ступенем контамінації та значеннями коефіцієнта СРП/ПА ( $r=0,226$ ,  $p=0,038$ ). Зокрема, значення коефіцієнта в діапазоні 0,03-0,6 статистично значущо частіше спостерігалися при монофлорі, а 0,6-2,2 – при мікст-інфекції (рис. 5.8).

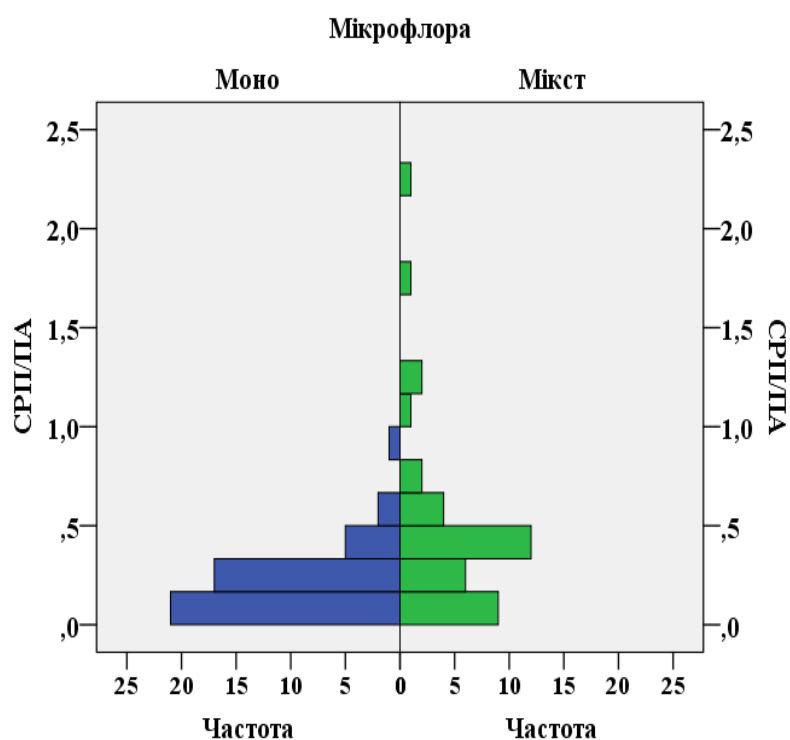


Рис. 5.8. Розподіл значень коефіцієнта СРП/ПА залежно від ступеня контамінації

Бінарний логістичний регресійний аналіз показав, що збільшення ступеня контамінації жовчі підвищує ймовірність росту значення коефіцієнта СРП/ПА на момент ПБД на 25% ( $R^2_{(Nagelkerke)} = 0,25$ ,  $p=0,002$ ). За допомогою ROC-аналізу визначено граничне значення, що свідчить про наявність БІ у пацієнта на момент госпіталізації,  $P_{гр.}=0,32$  (AUC=0,75 (95% ДІ 0,64-0,86)), чутливість тесту дорівнювала- 73,7% (95% ДІ 56,9%-86,6%), специфічність-71,7% (95% ДІ 56,5%-84%), PPV=68,3% (95% ДІ 51,9%-81,9%), NPV=76,7% (95%ДІ 61,4%-88,2%) (рис. 5.9).

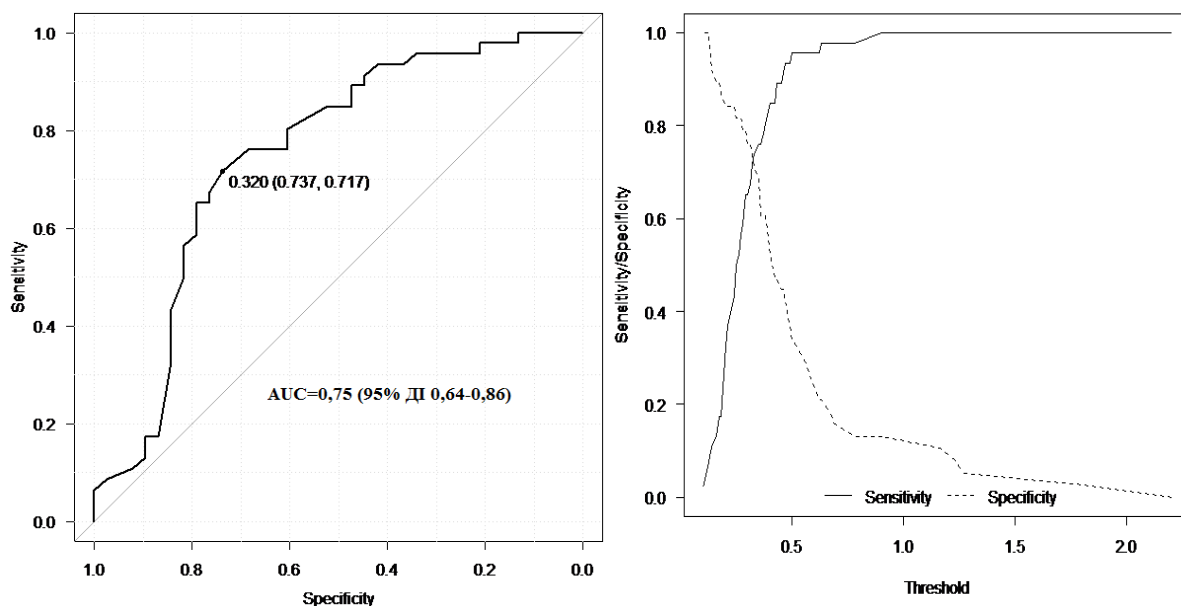


Рис. 5.9. ROC-крива тесту прогнозування ризику наявності бактеріальної інфекції у пацієнтів з ОЖПГ на момент госпіталізації

Не виявлено статистично значущого кореляційного зв'язку між значеннями коефіцієнта СРП/ПА та тривалістю ОЖ до дренивання ( $r=0,005$ ,  $p=0,964$ ), наявністю АБР ( $r=0,087$ ,  $p=0,425$ ) та проведенням АБТ до дренивання ( $r=0,105$ ,  $p=0,334$ ).

Однак за допомогою бінарної логістичної регресії виявлено, що збільшення значення коефіцієнта СРП/ПА до ПБД асоціюється з підвищенням ймовірності виникнення інфекційних ускладнень з боку ПО рани на 18,9% ( $R^2_{\text{(Nagelkerke)}}= 0,189$ ,  $p=0,005$ ). Для визначення граничного значення коефіцієнту, прогностичного ризику ускладнень на момент ПБД було використано метод побудови ROC-кривої,  $AUC=0,86$  (95% ДІ 0,78 – 0,94),  $P_{\text{гр.}}=0,33$ . При обраному порозі прийняття рішення чутливість тесту склала – 84,4% (95% ДІ 70,2%-96,4%), специфічність тесту – 76,9% (95% ДІ 59,7%-84,7%), прогностичність позитивного результату тесту  $PPV=65,9\%$  (95% ДІ 49,4%-79,9%), прогностичність негативного результату тесту  $NPV=87,9\%$  (95% ДІ 71,8%-96,6%) (рис. 5.10).

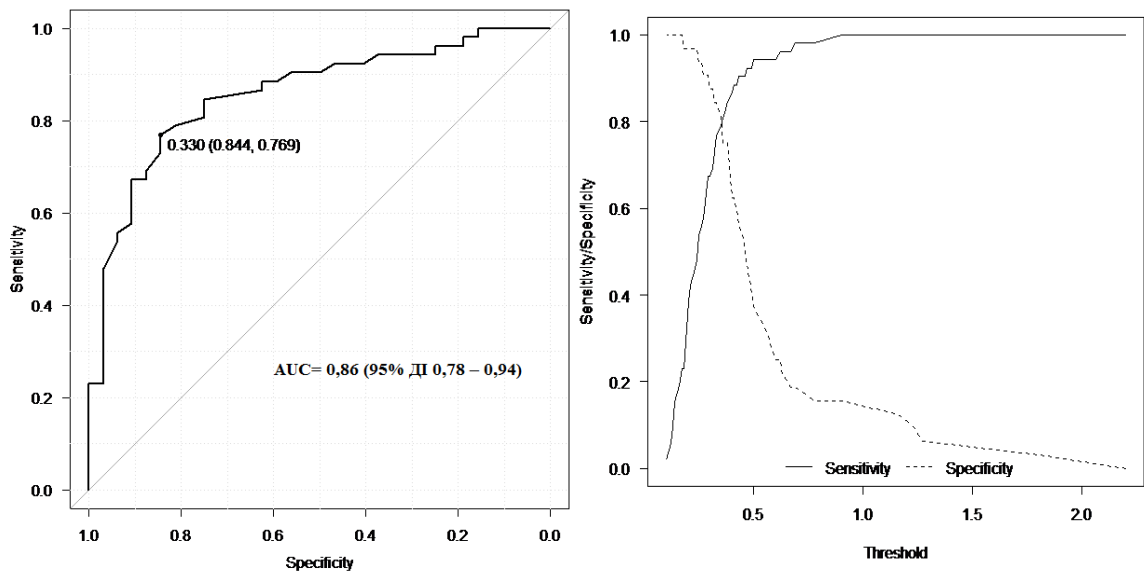


Рис. 5.10. ROC-крива тесту прогнозування ризику ПО ускладнень залежно від значення коефіцієнту на момент ПБД

Також методом логістичної регресії при оцінці інтраопераційних показників коефіцієнту було визначено, що виникнення ПО ускладнень залежало від даних значень коефіцієнта  $ВШ=2,73$  (95% ДІ 1,8- 4,2),  $p<0,001$ -  $P_{гр.}=0,07$  (AUC=0,93 (95% ДІ 0,89- 0,98)) (рис. 5.11), чутливість тесту складає 81,8% (95% ДІ 70,4%-88,2%), специфічність тесту- 90,2% (95% ДІ 78,6%-96,7%), PPV= 67,2% (95% ДІ 54%-78,7%), NPV= 96% (95% ДІ 88,8%-99,2%).

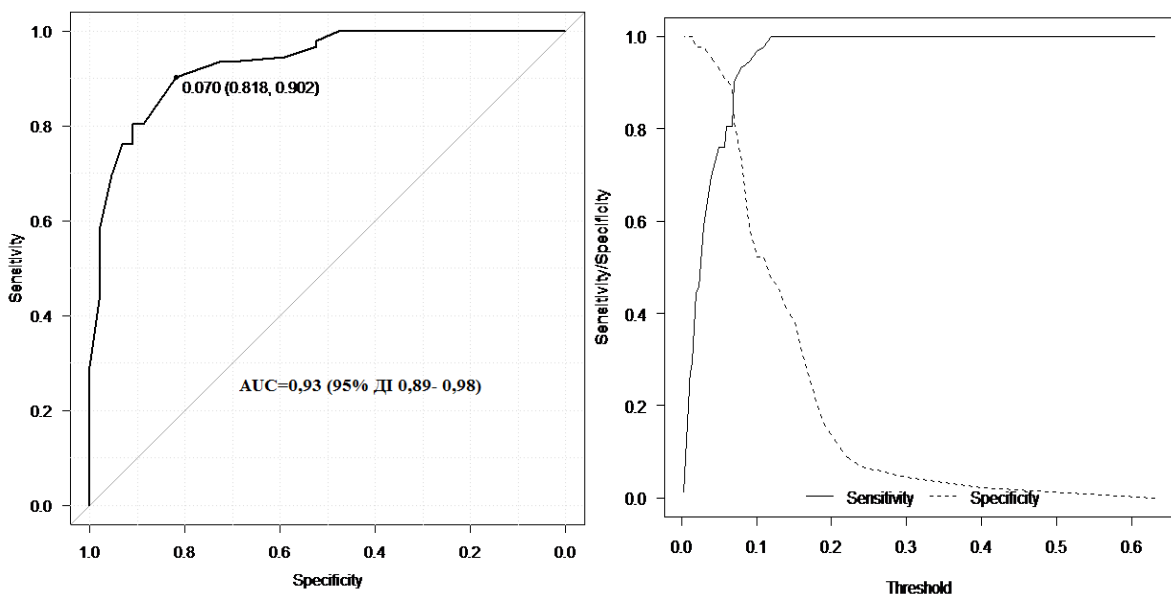


Рис. 5.11. ROC-крива тесту прогнозування ризику ПО ускладнень у пацієнтів групи А залежно від інтраопераційних значень коефіцієнту СРП/ПА

Оцінка значення коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів групи В. ПВХ виявлено у 21 (40,4%) з 52 пацієнтів, яким ПБД не виконували, причому тяжкість ПВХ відповідала I ступеню.

У пацієнтів з ПВХ медіана значень коефіцієнта СРП/ПА становила 0,11 (0,05-0,3 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>): мінімум – 0,03, максимум – 0,61. Медіана значень коефіцієнта СРП/ПА у хворих групи В без ПВХ становила 0,012 (0,01-0,02 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>): мінімум – 0,005, максимум – 0,031.

За допомогою U-критерію Манна-Уїтні для незалежних вибірок встановлено статистично значущу різницю між медіанами значень коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів групи В з холангітом та без холангіту,  $p < 0,001$  (рис. 5.12).

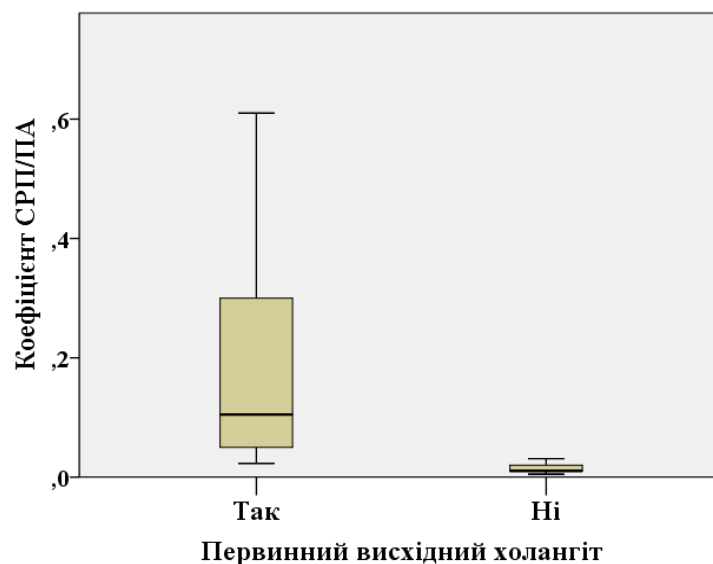


Рис. 5.12. Медіани значень коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів з ПВХ та без ПВХ групи В

Порівняльний аналіз медіан значень коефіцієнта СРП/ПА у хворих групи В та у здорових осіб показав, що вони статистично значущо відрізнялись ( $p < 0,001$ ). Так, медіана значень коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів групи В (рис. 5.13) становила 0,023 (0,01-0,07 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>) і була статистично значущо більшою, ніж медіана значень СРП/ПА у здорових осіб – 0,01 (0,01-0,02 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>).

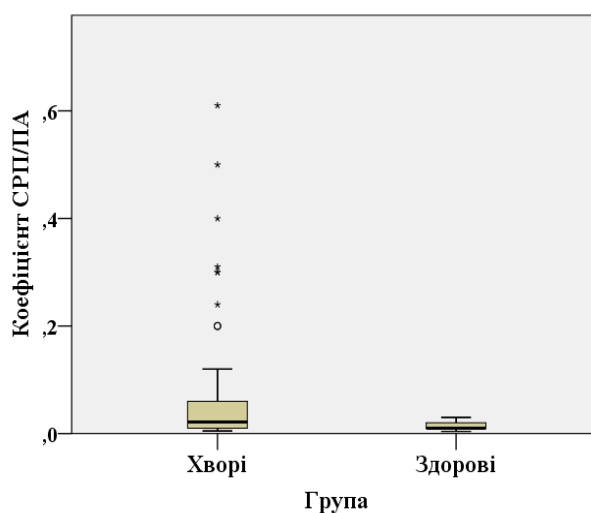


Рис. 5.13. Медіани значень коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів групи В та у здорових осіб

Виявлено статистично значущу різницю між медіанами значень коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів групи В, які мали ПВХ I ступеня – 0,11 (0,05-0,3  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), і у здорових осіб – 0,01 (0,01-0,02  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p < 0,001$  (рис. 5.14).

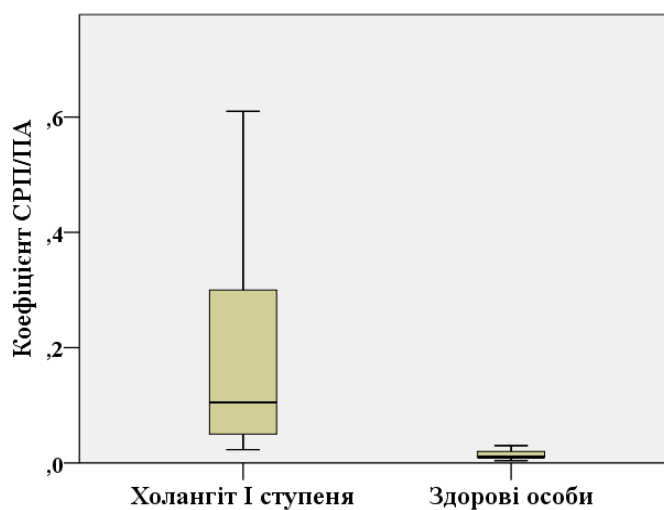


Рис. 5.14. Медіани значень коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів групи В і у здорових осіб

Однак статистично значущої різниці між медіанами значень коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів без ПВХ групи В – 0,012 (0,01-0,02  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) і у здорових осіб – 0,01 (0,01-0,02  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) не виявлено,  $p = 0,23$  (рис. 5.15).

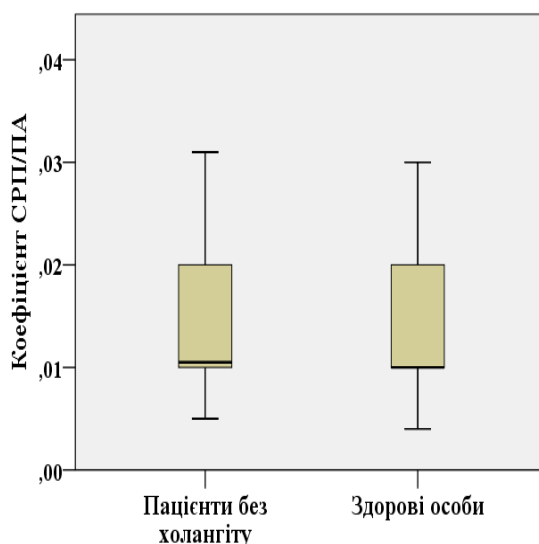


Рис. 5.15. Медіани значень коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів групи В без ПВХ і у здорових осіб

При аналізі динаміки значення коефіцієнту у пацієнтів групи В з ПВХ I ступеня на момент госпіталізації (0,16 (0,07-0,33  $Q_I$ - $Q_{III}$ )) та на 7 добу лікування (0,03 (0,01-0,06  $Q_I$ - $Q_{III}$ )) виявлено статистично значиму відмінність,  $p < 0,001$  (критерій Вілкоксона).

При порівнянні досліджуваних груп за медіанами значень коефіцієнта СРП/ПА на момент госпіталізації виявлено статистично значущу відмінність ( $p < 0,001$ ). Так, медіана значень коефіцієнта СРП/ПА в групі А (рис. 5.16) становила 0,32 (0,20-0,47  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) і була статистично значущо більшою, ніж у групі В – 0,023 (0,01-0,07  $Q_I$ - $Q_{III}$ ).

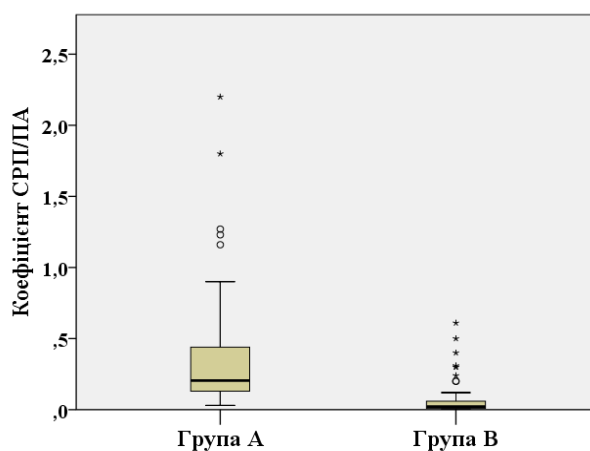


Рис. 5.16. Медіани значень коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів досліджуваних груп

На момент госпіталізації ПВХ I ступеня тяжкості діагностовано у 48 (57,1 %) пацієнтів групи А (n=84) і у 21 (40,4 %) пацієнта групи В (n=52).

Медіани значень коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів з ПВХ I ступеня в досліджуваних групах статистично значущо не відрізнялись (p=0,31). Зокрема, медіана значень коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів з ПВХ I ступеня в групі А (рис. 5.17) становила 0,16 (0,07-0,33 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>), а у групі В – 0,11 (0,05-0,3 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>).

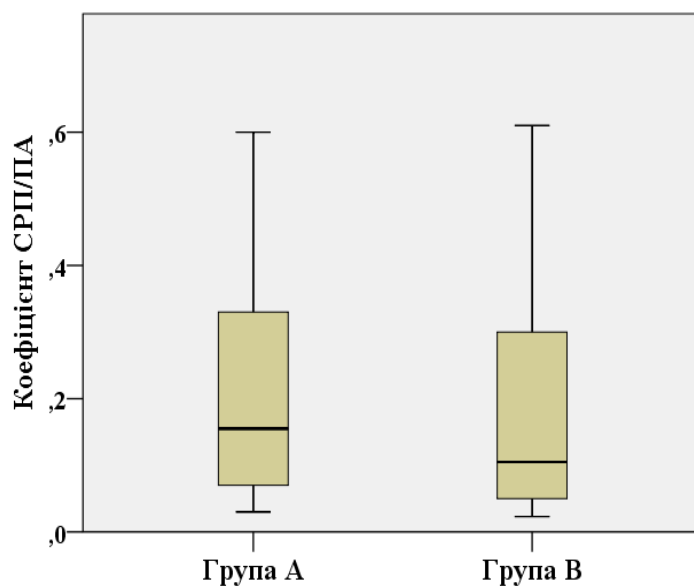


Рис. 5.17. Медіани значень коефіцієнта СРП/ПА у пацієнтів з ПВХ I ступеня тяжкості в досліджуваних групах

Подальший бінарний регресійний аналіз отриманих результатів показав, що збільшення значень коефіцієнта СРП/ПА вище референтних статистично значимо залежало від наявності ПВХ ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,94$ , p=0,03), зокрема значення коефіцієнту  $R_{гр}=0,37$  (AUC=0,97 (95% ДІ 0,91-1,0)) достовірно мало діагностичну значимість у постановці діагнозу ПВХ (рис. 5.18). При обраному порозі прийняття рішення чутливість тесту склала-89,5% (95% ДІ 75,2%-97,1%), специфічність тесту- 100% (95% ДІ 96%-100%), прогностичність позитивного результату тесту PPV=100% (95% ДІ 71,6%-100%), прогностичність негативного результату тесту NPV=42,5% (95% ДІ 31,5%-54,1%) 100% (95% ДІ 71,6%-100%).



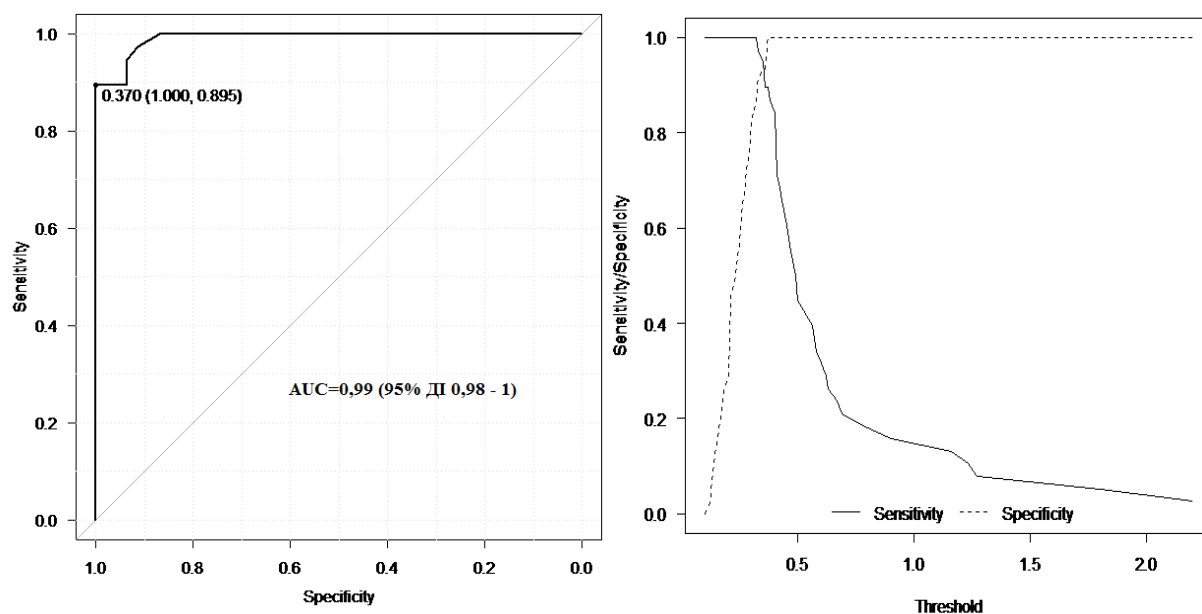


Рис. 5.18. ROC-крива тесту прогнозування ризику ПВХ у пацієнтів з ОЖПГ

## 5.2. Значення коефіцієнту СРП/ПА у прогнозуванні терміну післяопераційного стаціонарного ліжко-дня та лікуванні пацієнтів у відділенні анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії

Медіана коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації становила 0,32 (0,20-0,47  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), і на момент основного оперативного втручання - 0,02 (0,01-0,03  $Q_I$ - $Q_{III}$ ).

Медіана лікування пацієнтів групи А у відділенні АРІТ після операції становила 6 (4-9  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) діб, а в стаціонарі 19 (14-28  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) ліжко-днів.

За допомогою коефіцієнта Спірмена, встановлено, що тривалість лікування пацієнтів у відділенні АРІТ статистично значимо корелювала з рівнем коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,001$ ). Зокрема, медіана коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації у пацієнтів, які перебували у відділенні АРІТ до 5 діб становила 0,14 (0,07-0,29  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), від 5 до 10 діб – 0,21 (0,15-0,4  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) і більше 10 діб – 0,63 (0,53-1,2  $Q_I$ - $Q_{III}$ ). При чому, спостерігалась статистично значима різниця між рівнями коефіцієнту СРП/ПА залежно від тривалості лікування в АРІТ ( $p < 0,001$ ). Значення даного показника у хворих, які знаходились на лікуванні в АРІТ більше 10 діб, були статистично значимо вищі порівняно з до 5 діб ( $p < 0,001$ ) та 5-10 діб ( $p < 0,001$ ). Однак, рівні коефіцієнту у пацієнтів, які отримували лікування в АРІТ до 5 діб та 5-10, статистично значимо не відрізнялись ( $p = 0,68$ ) (рис. 5.19).

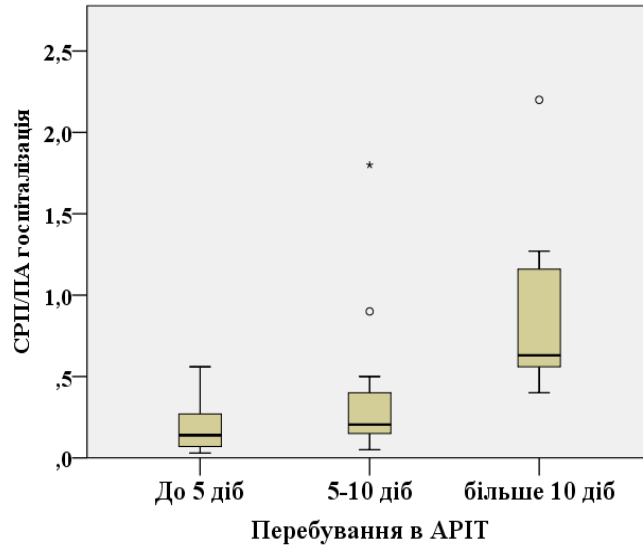


Рис. 5.19. Медіани коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації залежно від тривалості лікування пацієнтів групи А у відділенні АРІТ

Також виявлено статистично значимий сильний кореляційний зв'язок між рівнем коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації та тривалістю лікування після операції в стаціонарі ( $r=0,762$ ;  $p < 0,001$ ). Так, медіана коефіцієнту СРП/ПА у пацієнтів, які перебували на лікуванні в стаціонарі до 15 днів становила 0,05 (0,01-0,13  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), 15–30 днів - 0,2 (0,03-0,4  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), більше 30 днів - 0,54 (0,35-0,72  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) (рис. 5.20).

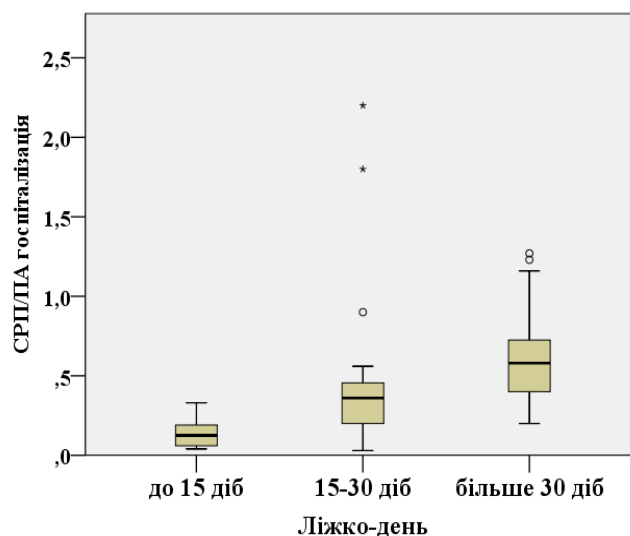


Рис. 5.20. Медіани коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації залежно від тривалості лікування пацієнтів групи А в стаціонарі (ПО ліжко-день)

При лінійному регресійному аналізі встановлено, що рівень коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації впливав на термін лікування у відділенні АРІТ ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,321$ ,  $p<0,001$ ),  $R_{гр.}=0,35$   $AUC=0,75$  (95 % ДІ 0,41-0,87) та тривалість ПО стаціонарного ліжко-дня ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,309$ ,  $p<0,001$ ),  $R_{гр.}=0,37$   $AUC=0,79$  (95 % ДІ 0,46-1) (рис. 5.21 та рис. 5.22).

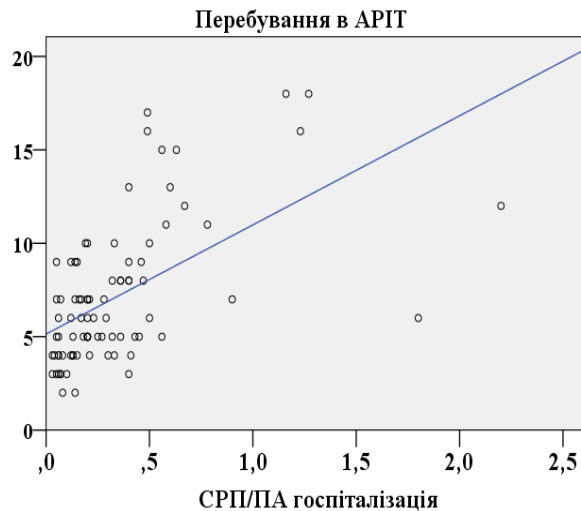


Рис. 5.21. Лінійна однофакторна модель зв'язку рівнів коефіцієнта СРП/ПА при госпіталізації та терміном лікування у відділенні АРІТ

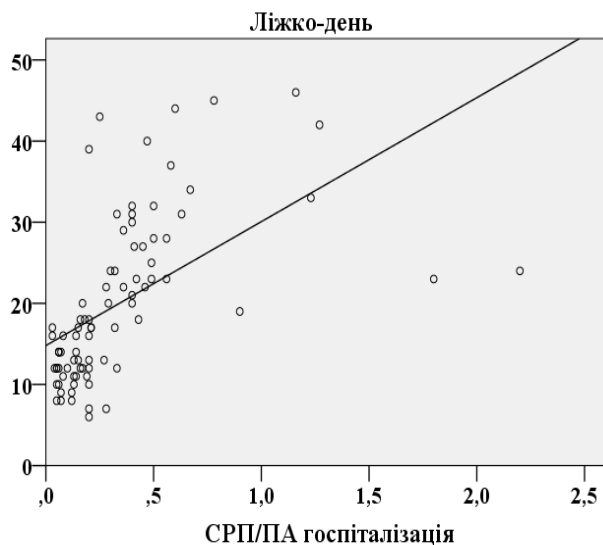


Рис. 5.22. Лінійна однофакторна модель зв'язку рівнів коефіцієнта СРП/ПА при госпіталізації та терміном лікування у стаціонарі (ліжко-день)

Аналіз залишків показав відсутність лінійного кореляційного зв'язку між залишками терміну лікування в АРІТ та стаціонарі і факторною ознакою – значення коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації (рис. 5.23 та рис. 5.24).

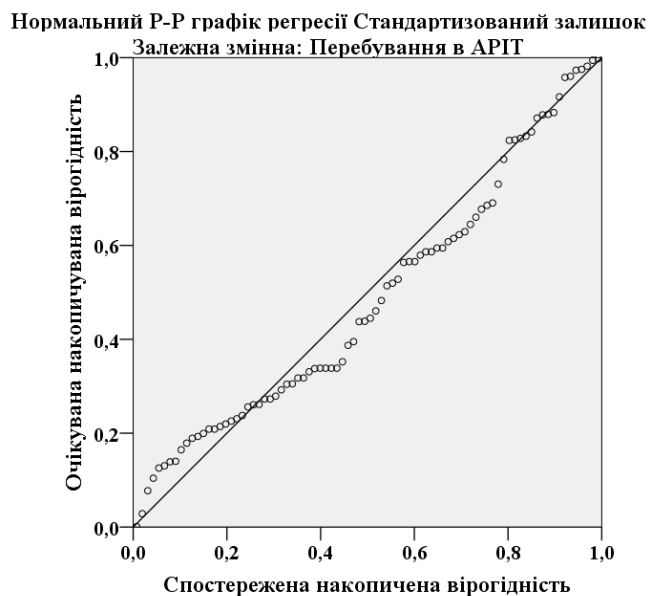


Рис. 5.23. Аналіз залишків зв'язку рівнів коефіцієнта СРП/ПА при госпіталізації та терміну лікування в АРІТ

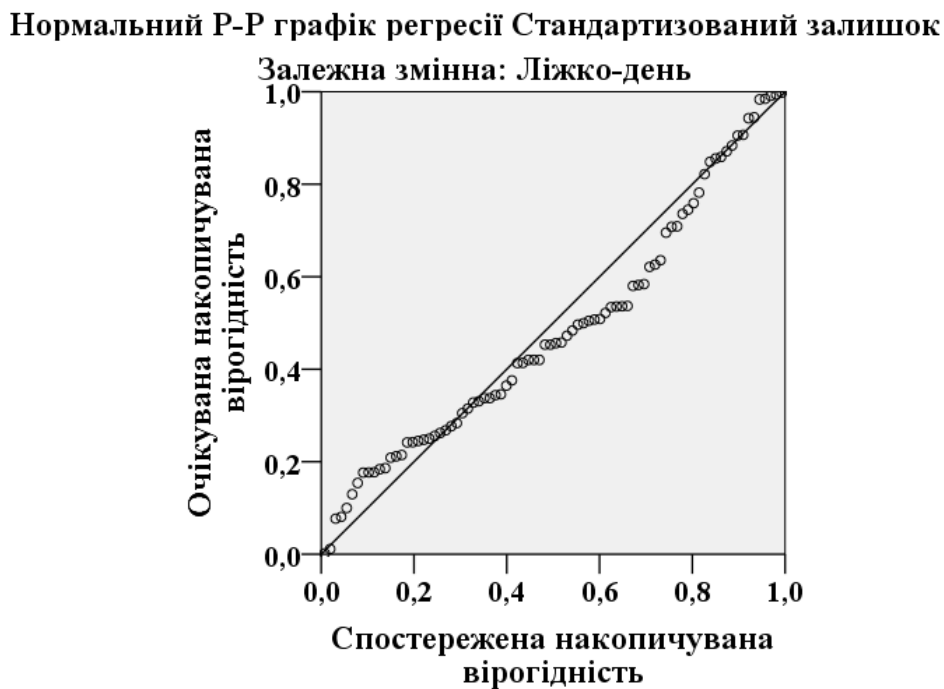


Рис. 5.24. Аналіз залишків зв'язку рівнів коефіцієнта СРП/ПА при госпіталізації та терміну лікування в АРІТ

Медіана коефіцієнту СРП/ПА перед операцією у пацієнтів, які знаходились на лікуванні в АРІТ до 5 діб становила 0,02 (0,01-0,03  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), 5-10 діб - 0,02 (0,01-0,033  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) і більше 10 діб-0,03 (0,015-0,04  $Q_I$ - $Q_{III}$ ). Статистично значимої різниці між вказаними показниками не виявлено ( $p = 0,109$ ) (рис. 5.25).

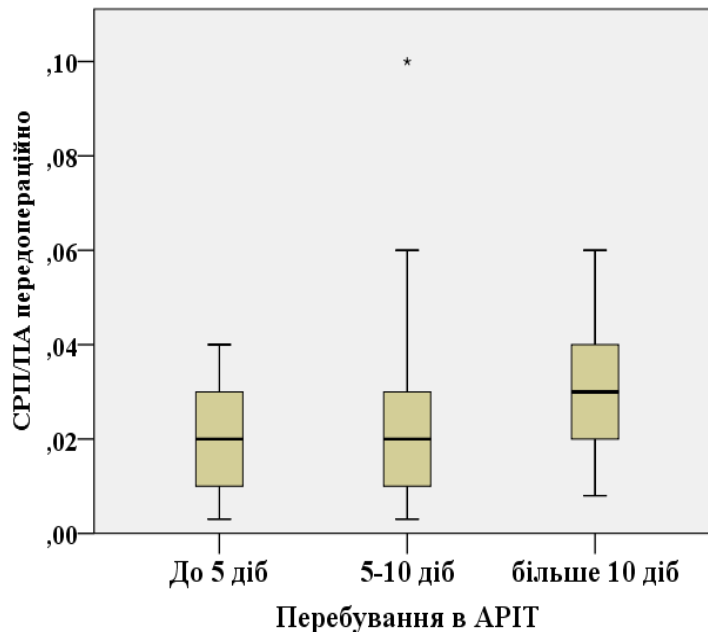


Рис. 5.25. Медіани коефіцієнту СРП/ПА перед оперативним втручанням у залежності від терміну лікування пацієнтів групи А у відділенні АРІТ

Однак, встановлено статистично значимий кореляційний зв'язок між рівнем коефіцієнту СРП/ПА на момент основного оперативного втручання та терміном лікування в АРІТ ( $r = 0,303$ ;  $p = 0,005$ ) та в стаціонарі в цілому ( $r = 0,261$ ;  $p = 0,002$ ).

Лінійний регресійний аналіз показав, що рівень коефіцієнту СРП/ПА на момент основного оперативного втручання впливав на термін лікування в АРІТ ( $R^2_{(Nagelkerke)} = 0,118$ ,  $p = 0,001$ ) (рис. 5.26).

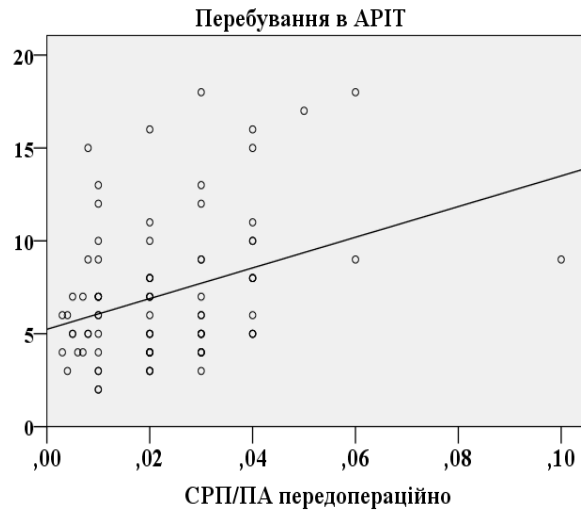


Рис. 5.26. Лінійна однофакторна модель зв'язку рівнів коефіцієнта СПР/ПА перед оперативним втручанням та терміном лікування в АРІТ

Як видно з рисунка 5.27 лінійний кореляційний зв'язок між залишками (тривалість лікування в АРІТ) і факторною ознакою (СПР/ПА передопераційно) відсутній.

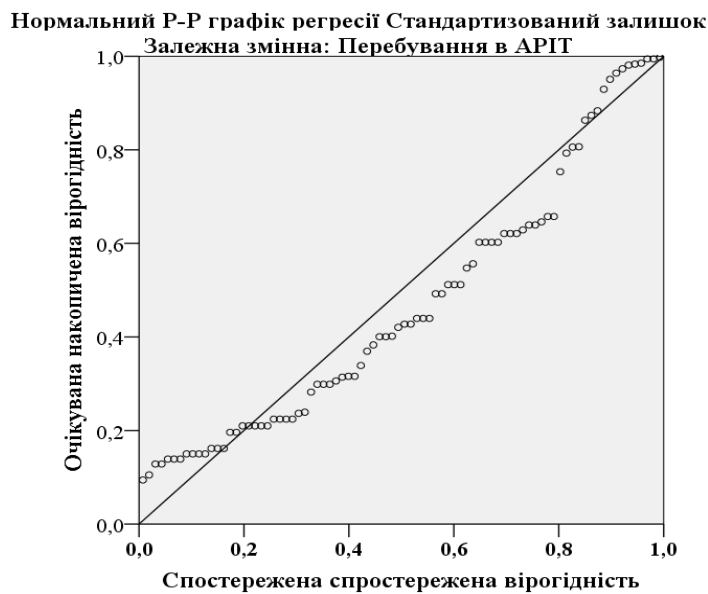


Рис. 5.27. Аналіз залишків зв'язку рівнів коефіцієнта СПР/ПА перед операцією та терміном лікування в АРІТ

За допомогою кубічного регресійного аналізу виявлено, що рівень коефіцієнту СРП/ПА на момент основного оперативного втручання також вплив на термін лікування в стаціонарі ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,093$ ,  $p=0,005$ ) (рис. 5.28)

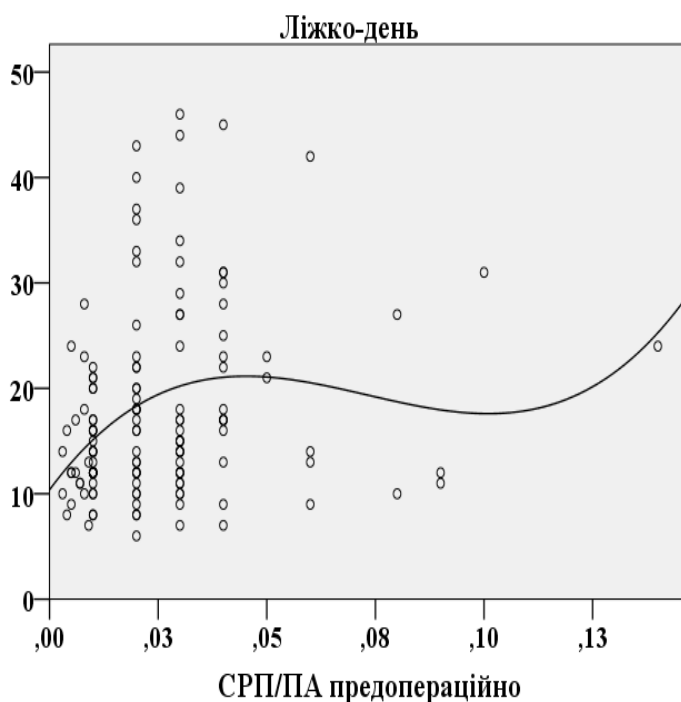


Рис. 5.28. Кубічна однофакторна модель зв'язку рівнів коефіцієнта СРП/ПА перед оперативним втручанням та тривалістю лікування в стаціонарі (ПО ліжко-день)

### 5.3. Коефіцієнт СРП/ПА, як маркер печінкової недостатності та порушення білково-синтетичної функції печінки

У всіх пацієнтів групи А було діагностовано ПН (на основі сукупної класифікації за даними літературних джерел та клінічних рекомендацій (див. табл. 2.2). При чому, 61,9 % ( $n=52$ ) мали ПН середнього ступеня тяжкості і 38,1 % ( $n=32$ ) – тяжкого ступеню. За допомогою критерію Манна-Уїтні встановлено, що рівні коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації статистично значимо відрізнялись залежно від ступеню тяжкості ПН ( $p<0,001$ ). Медіана коефіцієнту СРП/ПА у пацієнтів з ПБД, які мали середній ступінь тяжкості ПН становив 0,14 (0,07-0,2  $Q_I$ - $Q_{III}$ ). У пацієнтів з тяжкою ПН даний показник відповідав значенням 0,48 (0,37-0,63  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) (рис. 5.29).

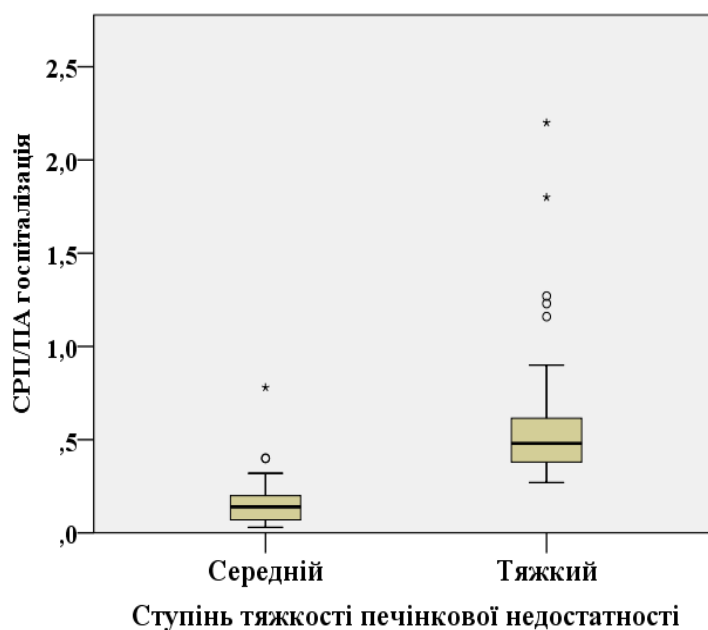


Рис. 5.29. Медіани рівнів коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації залежно від ступеня тяжкості ПН у пацієнтів групи А

Встановлено, що підвищення рівнів коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації асоціювалось зі збільшенням ступеню тяжкості ПН (рис. 5.30).

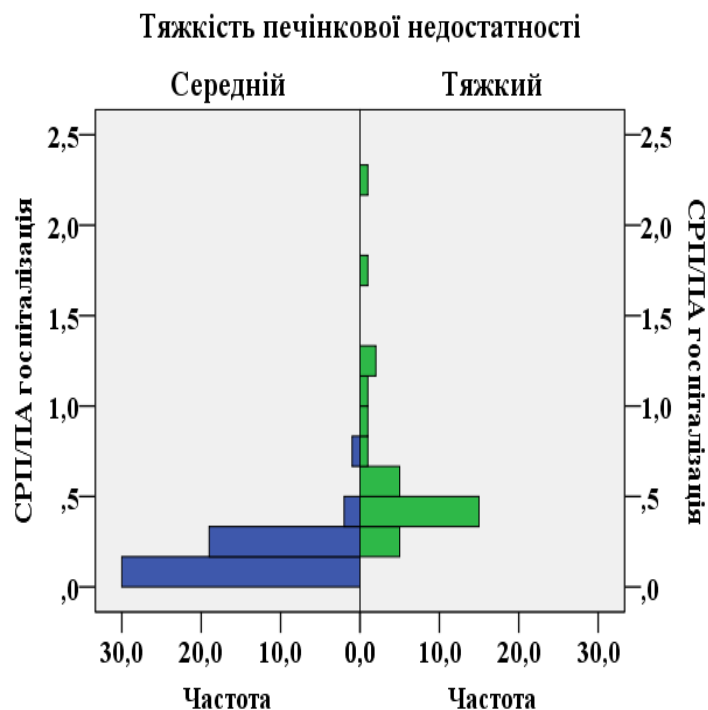


Рис. 5.30. Розподіл рівнів СРП/ПА на момент госпіталізації залежно від ступеня тяжкості ПН у пацієнтів групи А



Як видно з рис. 5.30 значення СРП/ПА на момент госпіталізації у пацієнтів групи А із середнім ступенем тяжкості ПН знаходились найбільш часто в діапазоні від 0,03 до 0,3, а при тяжкому ступеню - від 0,2 до 1,3.

При бінарному логістичному регресійному аналізі встановлено, що підвищення рівню коефіцієнта СРП/ПА при госпіталізації корелює зі ступенем тяжкості ПН ( $R^2_{\text{(Nagelkerke)}} = 0,201$ ,  $p=0,006$ ),  $P_{\text{гр.}}=0,30$  ( $AUC=0,87$  (95% ДІ 0,79- 0,95)), чутливість тесту становила-69,2% (95% ДІ 50,7-72,3%), специфічність-93,8% (95% ДІ 89,9-98,7%),  $PPV= 81\%$  (95% ДІ 0,74-0,87),  $NPV=72,4\%$  (95% ДІ 63,3%-80,3%) (рис. 5.31).

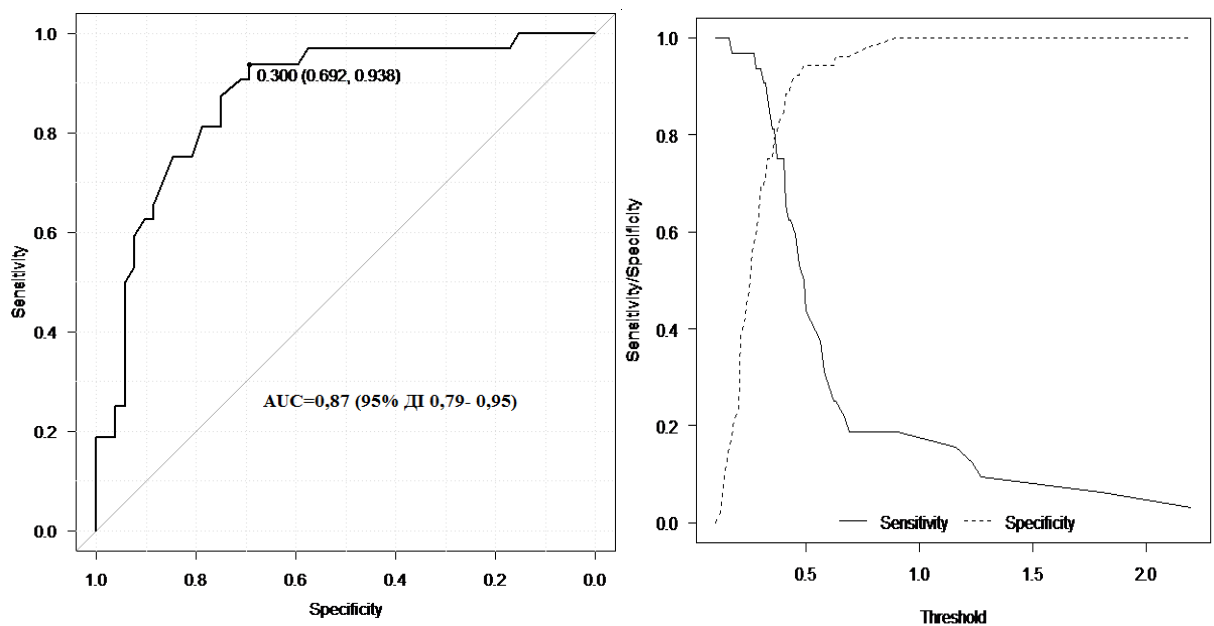


Рис. 5.31. ROC-крива тесту прогнозування ризику ПН тяжкого ступеню у пацієнтів групи А

При порівняльному аналізі значень коефіцієнту СРП/ПА перед оперативним втручанням при середньому та тяжкому ступені ПН виявлено статистично значиму різницю ( $p<0,001$ ).

Зокрема, медіана даного коефіцієнту у групі пацієнтів з середнім ступенем тяжкості ПН була достовірно меншою (0,02 (0,01-0,02  $Q_I$ - $Q_{III}$ )) порівняно з тяжкою (0,03 (0,02-0,04  $Q_I$ - $Q_{III}$ )) (рис. 5.32).

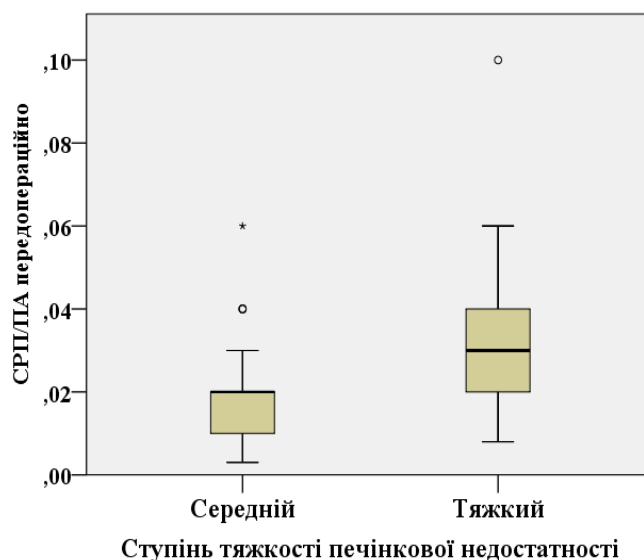


Рис. 5.32. Медіани рівнів коефіцієнту СРП/ПА перед оперативним втручанням у залежності від ступеня тяжкості ПН у пацієнтів групи А

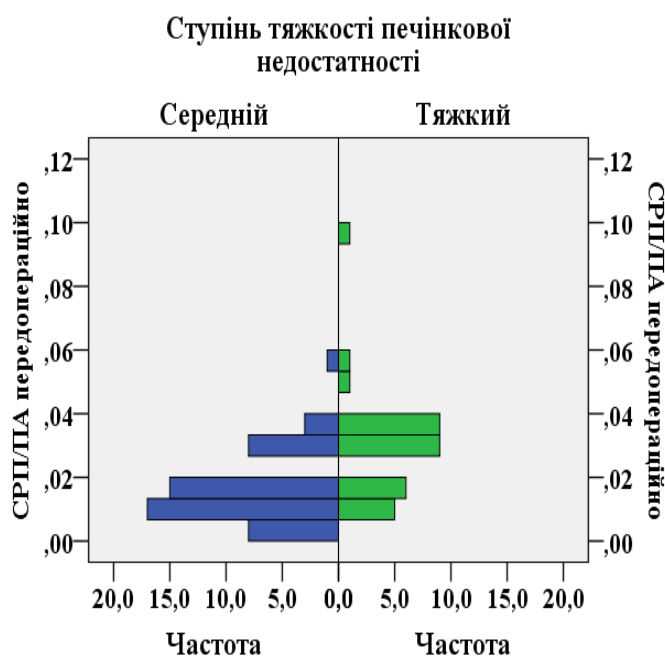


Рис. 5.33. Розподіл рівнів СРП/ПА перед операцією залежно від ступеня тяжкості ПН у пацієнтів групи А

Як видно з рис. 5.33. значення СРП/ПА перед оперативним втручанням у пацієнтів групи ПБД із середнім ступенем тяжкості ПН знаходились найбільш часто в діапазоні від 0,03 до 0,04, а при тяжкому ступеню - від 0,08 до 0,1.

При порівняльному аналізі (критерій Вілкоксона) значень коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації та перед оперативним втручанням у пацієнтів групи А з ПН середнього ступеня тяжкості встановлено статистично значиму різницю між вказаними показниками ( $p < 0,001$ ). Так, медіана коефіцієнту на момент госпіталізації 0,14 (0,07-0,2  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) була статистично значимо більшою порівняно з передопераційним (0,02 (0,01-0,02  $Q_I$ - $Q_{III}$ )). При тяжкому ступені ПН медіана коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації (0,48 (0,37-0,63  $Q_I$ - $Q_{III}$ )) також була статистично більшою порівняно з перед основним оперативним втручанням (0,03 (0,02-0,04  $Q_I$ - $Q_{III}$ )),  $p < 0,001$  (рис. 5.34).

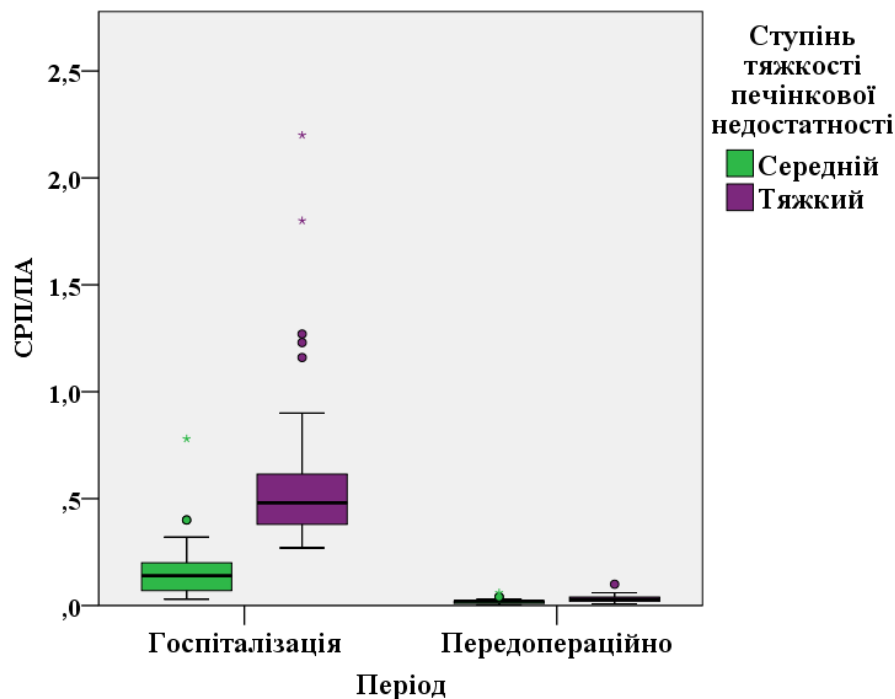


Рис. 5.34. Порівняння медіан коефіцієнту СРП/ПА у пацієнтів групи А залежно від етапу забору матеріалу та ступеня тяжкості ПН

При бінарному логістичному регресійному аналізі встановлено, що підвищення рівня коефіцієнта СРП/ПА перед основним оперативним втручанням не корелює зі ступенем тяжкості ПН ( $R^2_{(Nagelkerke)} = 0,012$ ,  $p = 0,78$ ).

Порушення білковосинтетичної функції (БСФ) печінки мали 48 з 84 пацієнтів групи А, що склало 57,1 %.

Медіани рівнів коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації у хворих групи ПБД статистично значимо (коефіцієнт Мана-Уїтні) відрізнялась залежно від наявності порушення БСФ печінки ( $p < 0,001$ ). Зокрема, медіана коефіцієнту СРП/ПА у пацієнтів з діагностованим порушенням БСФ печінки становила 0,4 (0,28-0,56  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), а без порушення - 0,13 (0,06-0,17  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) (рис. 5.35).

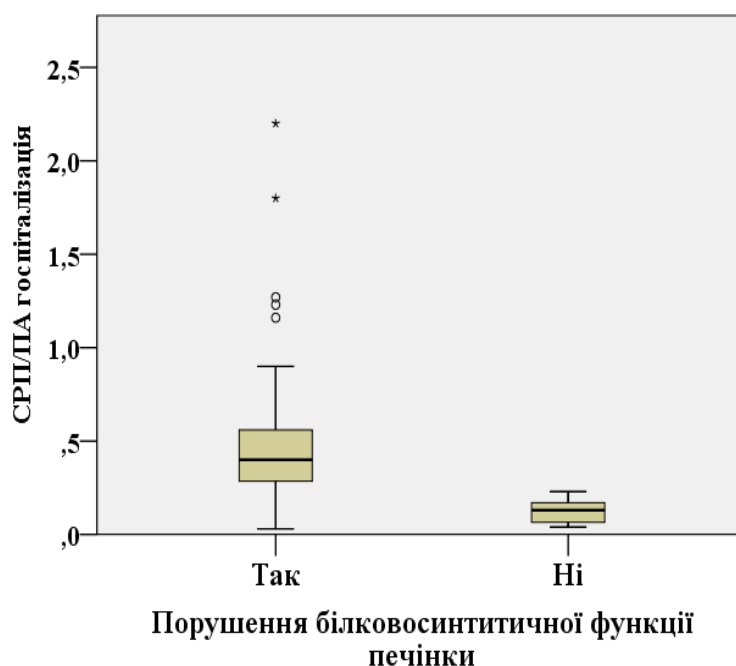


Рис. 5.35. Медіани рівнів коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації залежно від порушення БСФ печінки, у пацієнтів групи А

Подальший бінарний логістичний регресійний аналіз отриманих даних виявив, що підвищення рівнів коефіцієнта СРП/ПА при госпіталізації статистично значимо пов'язано з розвитком порушення БСФ печінки у пацієнтів групи ПБД ( $R^2_{(Nagelkerke)} = 0,69$ ,  $p < 0,001$ ). ROC-аналіз визначив граничне значення 0,31 (AUC=0,79 (95% ДІ 0,69 – 0,89)) (рис. 5.36) для підтвердження білковосинтетичної дисфункції у пацієнтів групи А при госпіталізації. Чутливість тесту склала 73,5% (95% ДІ 56,7%-83,4%), специфічність – 77,1% (95% ДІ 56,7%-87,5%), PPV= 79,5% (95% ДІ 64,7%-90,2%), NPV= 65% (95% ДІ 48,3%-79,4%).

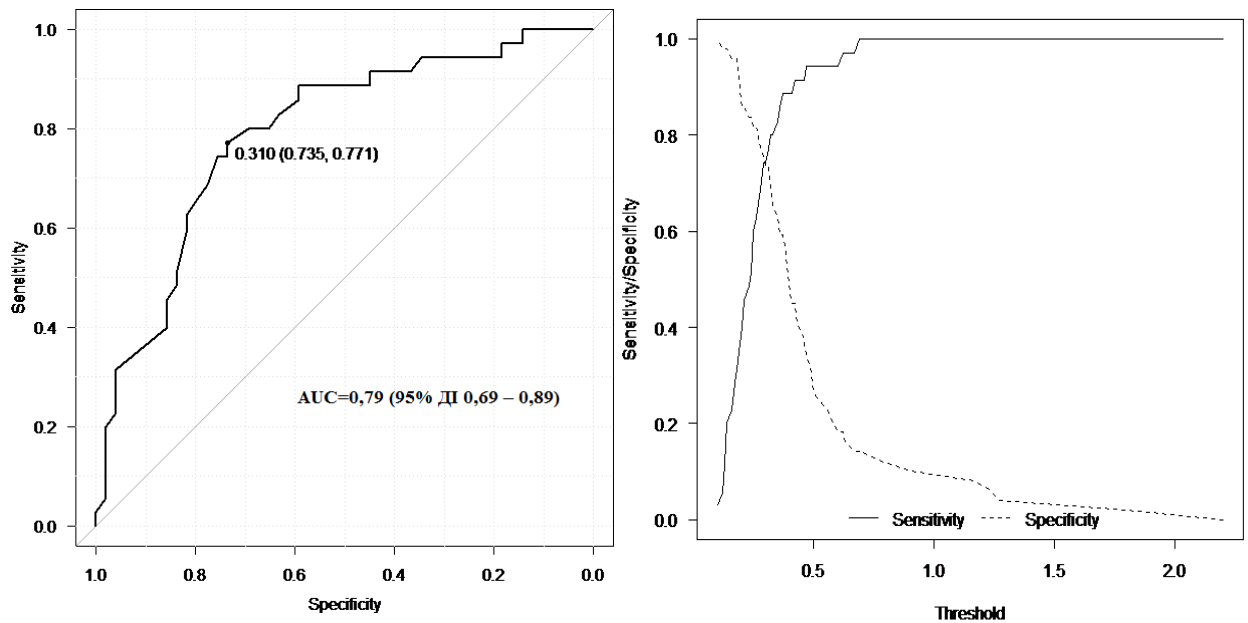


Рис. 5.36. ROC-крива тесту прогнозування ризику білковосинтетичної дисфункції у пацієнтів групи А на момент ПБД

При кореляційному аналізі (критерій Спірмена), виявлено статистично значимий кореляційний зв'язок між показниками коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації та передопераційно у пацієнтів групи А з порушенням БСФ ( $r=0,484$ ,  $p=0,003$ ).

#### 5.4. Значення коефіцієнту СРП/ПА у прогнозуванні ризику післяопераційної летальності

Летальність у групі ПБД становила 4,8 % ( $n=4$ ). Медіана коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації у пацієнтів, які померли, становила 0,49 (0,42-1,8  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), перед операцією - 0,025 (0,01-0,05  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) ( $p=0,68$ , критерій Вілкоксона). У пацієнтів, що вижили даний показник відповідав значенням 0,2 (0,12 - 0,4  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) та 0,02 (0,01-0,03  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) відповідно,  $p<0,001$  (критерій Вілкоксона).

При порівняльному аналізі (критерій Мана-Уїтні) значень коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації та перед операцією у пацієнтів, які померли, виявлено статистично значиму різницю між вказаними показниками ( $p=0,016$ ). Статистично значимої різниці значень коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації та перед операцією у пацієнтів, які вижили, не виявлено ( $p=0,56$ ) (рис. 5.37).

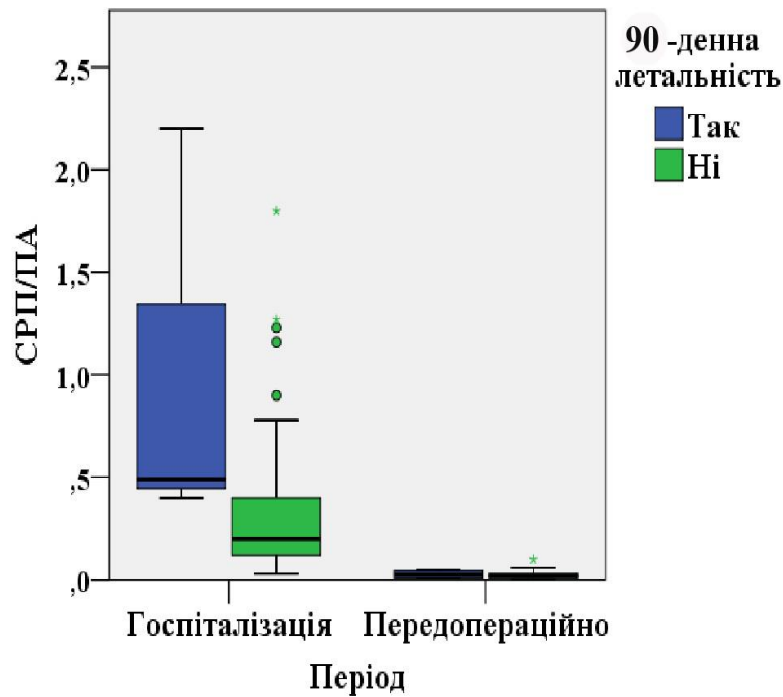


Рис. 5.37. Медіани коефіцієнта СРП/ПА залежно від періоду забору матеріалу та 90-денної летальності пацієнтів групи А

Подальший бінарний логістичний регресійний аналіз виявив, що 90-денна летальність пацієнтів групи ПБД статистично значимо залежала від рівнів коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,19$ ,  $p=0,017$ ) та не залежала від значень даного коефіцієнту перед операцією ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,012$ ,  $p=0,55$ ). Визначено, що показник 0,38 мав прогностичне значення у летальності пацієнтів групи ПБД ( $P_{гр.}=0,38$ ,  $AUC=0,82$  (95 % ДІ 0,67- 0,97)), чутливість тесту склала-100 % (28,4 %-100 %), специфічність дорівнювала-68,9 % (58,3 %-78,2 %),  $PPV=12,5$  % (95 % ДІ 3,5 %-29 %),  $NPV=100$  % (95 % ДІ 91,5 %-100 %) (рис. 5.38).

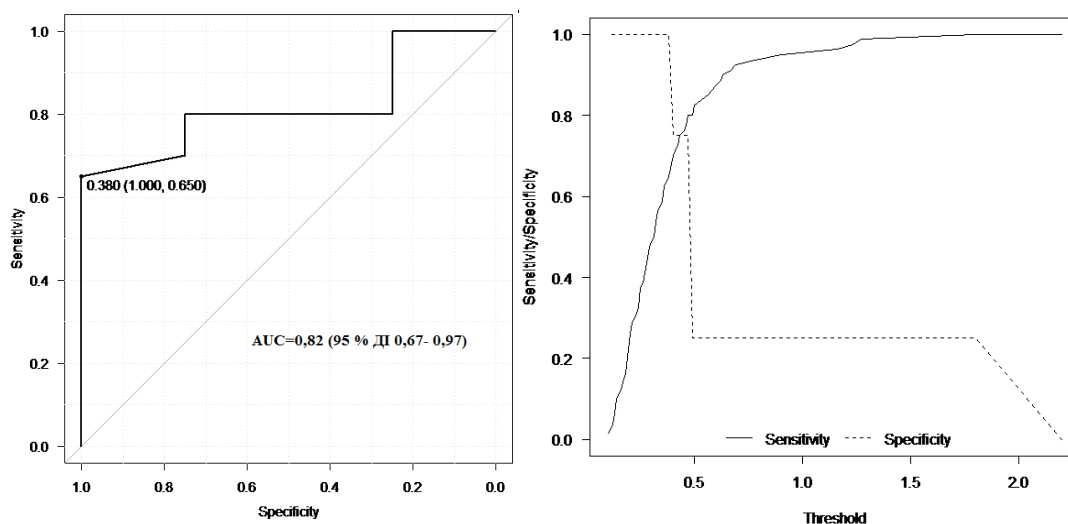


Рис. 5.38. ROC-крива тесту прогнозування ранньої летальності у пацієнтів з ПБД

### 5.5. Аналіз значень коефіцієнту СРП/ПА у пацієнтів групи В та порівняльний аналіз груп дослідження

Медіана коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації в групі В становила 0,022 (0,01-0,065  $Q_I$ - $Q_{III}$ ).

Встановлено, що медіана коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації в групі А була статистично значимо вищою порівняно з групою В ( $p < 0,001$ ) (рис. 5.39).

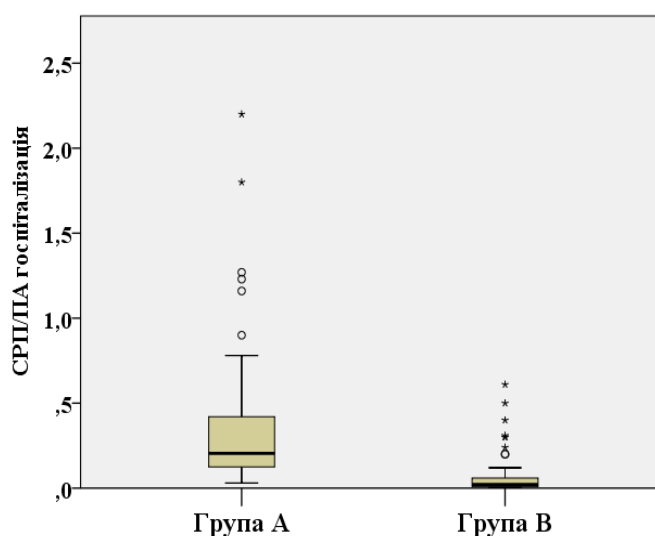


Рис. 5.39. Медіани коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації в групах дослідження

Медіана лікування пацієнтів групи В після оперативного лікування у відділенні АРІТ становила 6 (4–7  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) діб, а медіана лікування в стаціонарі 19 (13,5-31,5  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) ліжко-днів. Однак, статистично значимої різниці в групах дослідження між тривалістю перебування в АРІТ та стаціонарі загалом не виявлено -  $p=0,562$  та  $p=0,172$  відповідно (рис. 5.40 та рис. 5.41).

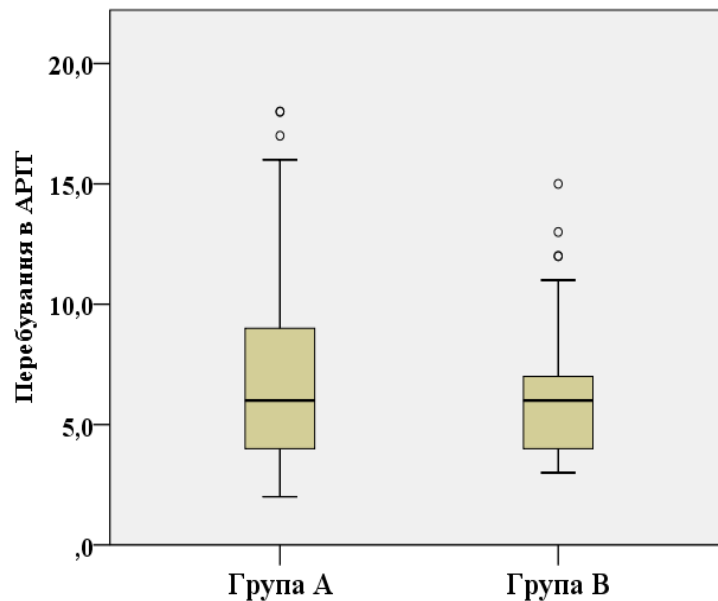


Рис. 5.40. Медіани тривалості лікування пацієнтів груп дослідження в АРІТ (діб)

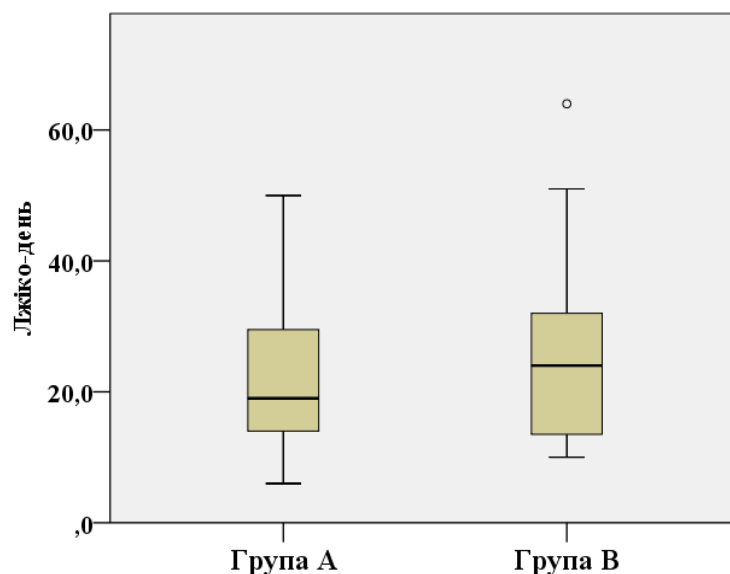


Рис. 5.41. Медіани тривалості лікування пацієнтів груп дослідження в стаціонарі (ліжко-днів) (діб)



Так, термін лікування в АРІТ в групі А становив від 2 до 18 діб, а в групі В - від 3 до 15. Мінімальна кількість ліжко-днів в групі А була 6, максимальна - 50 діб, а в групі В - 10 та 64 діб відповідно.

Медіана коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації у хворих групи В, що перебували у відділені АРІТ до 5 діб становила 0,02 (0,01-0,05  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), від 5 до 10 діб - 0,015 (0,01-0,031  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) і більше 10 діб - 0,031 (0,29-0,53  $Q_I$ - $Q_{III}$ ).

При чому, спостерігалась статистично значима різниця (критерій Крускала-Уолліса) між рівнями коефіцієнту СРП/ПА залежно від тривалості лікування в АРІТ ( $p < 0,001$ ). Значення даного показника у пацієнтів групи, які знаходились на лікуванні в АРІТ більше 10 діб, були статистично значимо вищі порівняно з до 5 діб ( $p < 0,001$ ) та 5-10 діб ( $p < 0,001$ ). Однак, рівні коефіцієнту у пацієнтів, які перебували в АРІТ до 5 діб та 5-10 діб, статистично значимо не відрізнялись ( $p = 0,39$ ) (рис. 5.42).

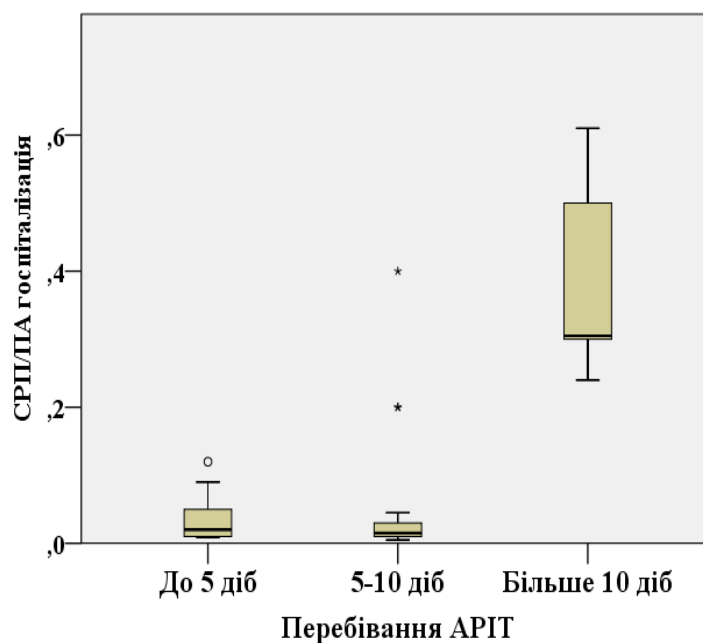


Рис. 5.42. Медіани коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації залежно від тривалості перебування пацієнтів групи В у відділені АРІТ

Встановлено, що в групах дослідження медіани коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації залежно від терміну лікування у відділені АРІТ статистично значимо відрізнялись: до 5 діб -  $p < 0,001$ , 5-10 діб -  $p < 0,001$ , більше 10 діб -  $p = 0,013$  (рис. 5.43).

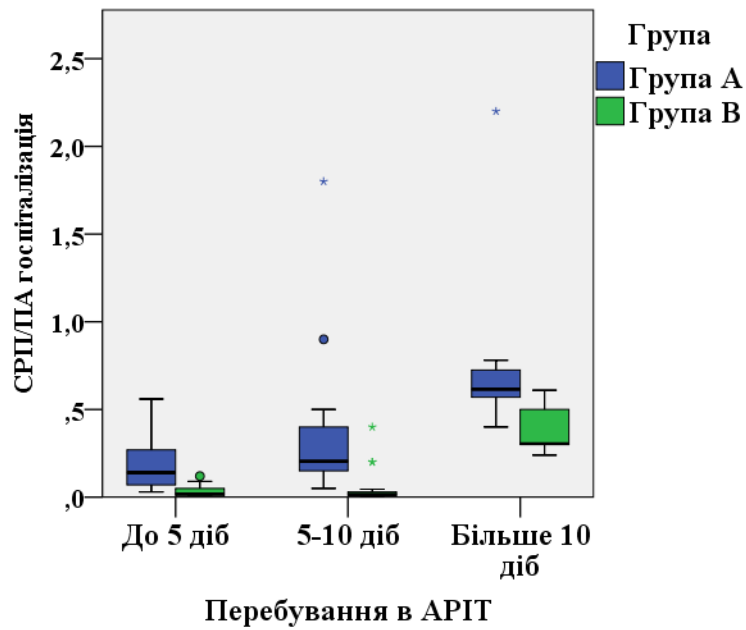


Рис. 5.43. Медіани коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації в групах дослідження залежно від терміну перебування у відділенні АРІТ

Статистично значимої різниці між рівнями коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації в групі В у залежності від тривалості лікування в стаціонарі не виявлено ( $p=0,432$ ). Медіана коефіцієнту СРП/ПА у хворих групи В, що перебували на лікуванні в стаціонарі до 15 діб становила 0,022 (0,01-0,10  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), 15-30 діб - 0,15 (0,01-0,075  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), більше 30 діб - 0,36 (0,02-0,065  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) (до 15 діб vs. 15-30 діб -  $p=0,648$  ; до 15 діб vs. більше 30 діб -  $p=0,369$  ; 15-30 діб vs. більше 30 діб -  $p=0,224$ ) (рис. 5.44).

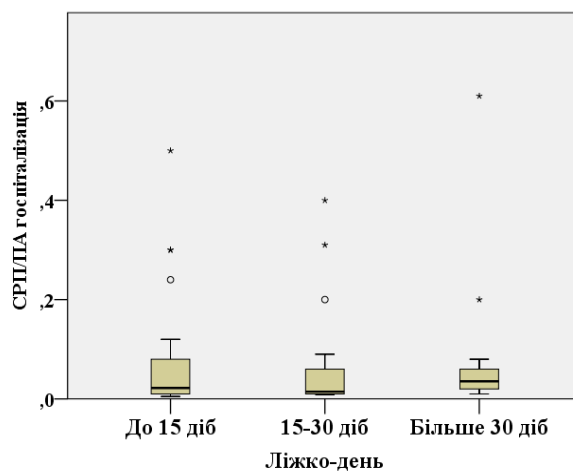


Рис. 5.44. Медіани коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації залежно від тривалості лікування пацієнтів групи В у стаціонарі (ліжко-день)

Встановлено, що в групах дослідження медіани коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації залежно від терміну лікування у стаціонарі статистично значимо відрізнялись: до 15 діб -  $p < 0,001$ , 15-30 діб -  $p < 0,001$ , більше 30 діб -  $p = 0,001$  (рис. 5.45).

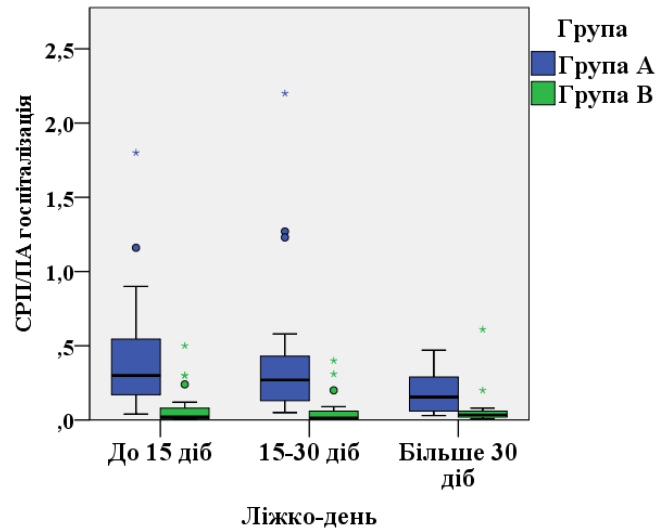


Рис. 5.45. Медіани коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації в групах дослідження залежно від терміну перебування у стаціонарі (ліжко-день)

За допомогою коефіцієнта Спірмена, встановлено, що статистично значимої кореляції рівнів коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації з тривалістю лікування пацієнтів у відділенні АРІТ та в стаціонарі в групі В не виявлено ( $r=0,22$ ;  $p=0,113$  та  $r=0,62$ ;  $p=0,663$  відповідно).

У 15,4 % ( $n=8$ ) пацієнтів групи В було діагностовано ПН: середнього ступеня тяжкості - 11,5 % ( $n=6$ ) і 3,8 % ( $n=2$ ) - тяжкого ступеня.

Медіана коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації у пацієнтів групи В, які мали ПН становила 0,31 (0,095-0,48  $Q_I$ - $Q_{III}$ ): середнього ступеня тяжкості - 0,3 (0,023-0,33  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) vs. тяжкого - 0,56 (0,5-0,61  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) ( $p < 0,001$ ). У хворих без ПН медіана даного показника відповідала значенню 0,02 (0,01 - 0,044  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), і була статистично значимо меншою порівняно з наявністю ПН ( $p < 0,001$ ).

За допомогою критерія Мана-Уїтні встановлено, що рівні коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації статистично значимо відрізнялись залежно від наявності ПН ( $p < 0,001$ ) та її ступеню тяжкості ( $p=0,002$ ) (рис. 5.46).

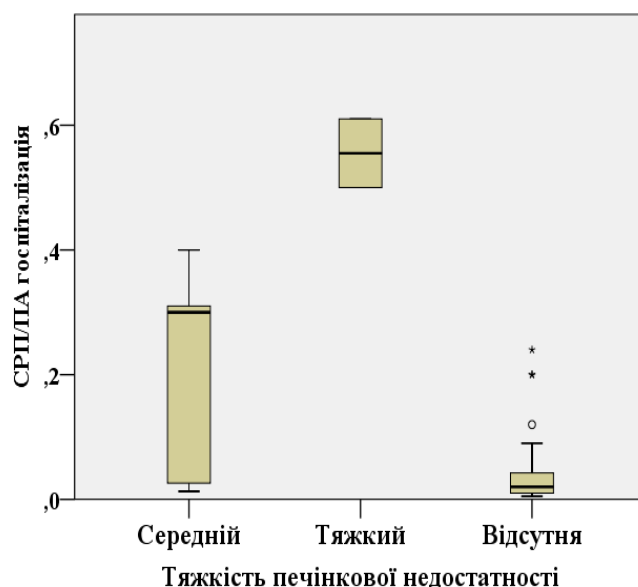


Рис. 5.46. Медіани рівнів коефіцієнту CRP/ПА на момент госпіталізації залежно від ступеня тяжкості ПН у пацієнтів групи В

При порівняльному аналізі в групах дослідження медіана значень коефіцієнту CRP/ПА на момент госпіталізації статистично значимо не відрізнялись: при наявності ПН ( $p=0,808$ ), при середнього ступеня тяжкості ( $p=0,347$ ) та тяжкій ПН ( $p=0,471$ ) (рис. 5.47).

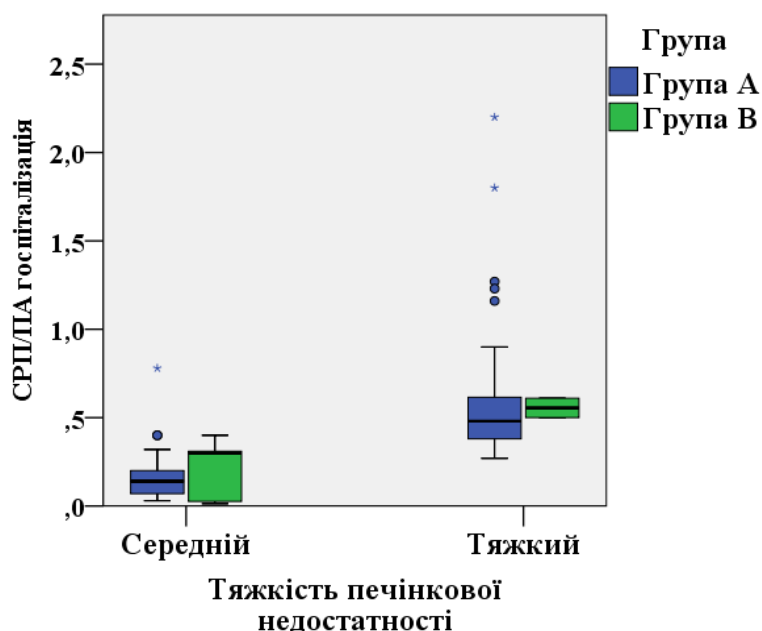


Рис. 5.47. Медіани рівнів коефіцієнту CRP/ПА при госпіталізації залежно від ступеня тяжкості ПН у пацієнтів груп дослідження

При бінарному логістичному регресійному аналізі встановлено, що підвищення рівня коефіцієнта СРП/ПА при госпіталізації корелює з наявністю ПН ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,607$ ,  $p=0,001$ ). Проте кореляції значення коефіцієнту зі ступенем тяжкості ПН не було виявлено ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,494$ ,  $p=1,0$ ). Інтраопераційні значення коефіцієнту обох груп дослідження не корелювали зі ступенем тяжкості ПН ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,263$ ,  $p=0,75$ ).

Серед пацієнтів групи В порушення БСФ печінки мали 9/52 пацієнтів, що склало 17,3 %.

Медіани рівнів коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації у пацієнтів групи В статистично значимо (коефіцієнт Мана-Уїтні) відрізнялась залежно від наявності порушення БСФ печінки ( $p<0,001$ ). Зокрема, медіана коефіцієнту СРП/ПА у пацієнтів з діагностованим порушенням БСФ печінки становила 0,3 (0,038-0,45  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), а без порушення - 0,02 (0,01-0,04  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) (рис. 5.48).

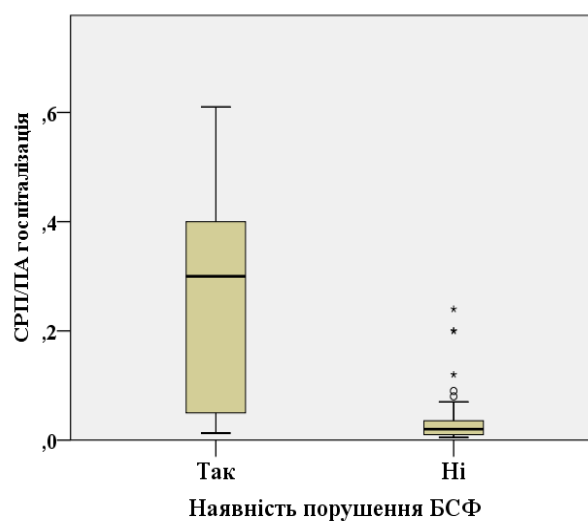


Рис. 5.48. Медіани рівнів коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації залежно від порушення БСФ печінки, у пацієнтів групи В

Також, встановлено, що динамічне зростання рівнів коефіцієнта СРП/ПА асоціювалось з виникненням білковосинтетичної дисфункції печінки. Зокрема, при наявності порушення БСФ печінки значення СРП/ПА на момент госпіталізації найбільш часто знаходились в діапазоні від 0,3 до 0,6, а при відсутності - від 0,03 до 0,1 (рис. 5.49).

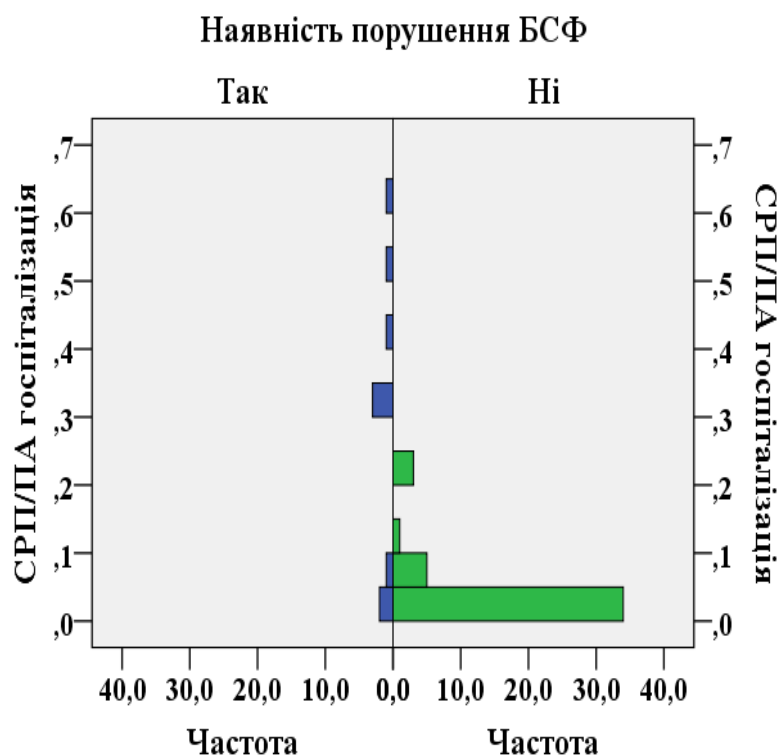


Рис. 5.49. Розподіл рівнів СРП/ПА на момент госпіталізації залежно від наявності порушення БСФ печінки у хворих групи В

При порівнянні (критерій Мана-Уїтні) значень коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації у хворих груп дослідження з порушенням БСФ печінки статистично значимої різниці даного показника не виявлено ( $p=0,094$ ).

Подальший бінарний логістичний регресійний аналіз отриманих даних виявив, що підвищення рівнів коефіцієнта СРП/ПА при госпіталізації статистично значимо пов'язаний з розвитком порушення БСФ печінки у пацієнтів груп дослідження ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,537$ ,  $p=0,001$ ). Методом логістичної регресії визначено, що значення коефіцієнту  $P_{гр.} \leq 0,07$  на момент операції свідчить про відновлення БСФ печінки  $ВШ= 6,6$  (95% ДІ 1,9-2,29),  $p<0,001$  ( $AUC= 0,96$  (95% ДІ 0,93 – 0,99)). Чутливість тесту= 98% (88,7%-100%) та специфічність тесту становила 91% (95% ДІ 82,5%-99,2%),  $PPV=85,5$  (95% ДІ 73,3%- 93,5%),  $NPV=96,3\%$  (95% ДІ 89,6%-99,2%) (рис. 5.50).

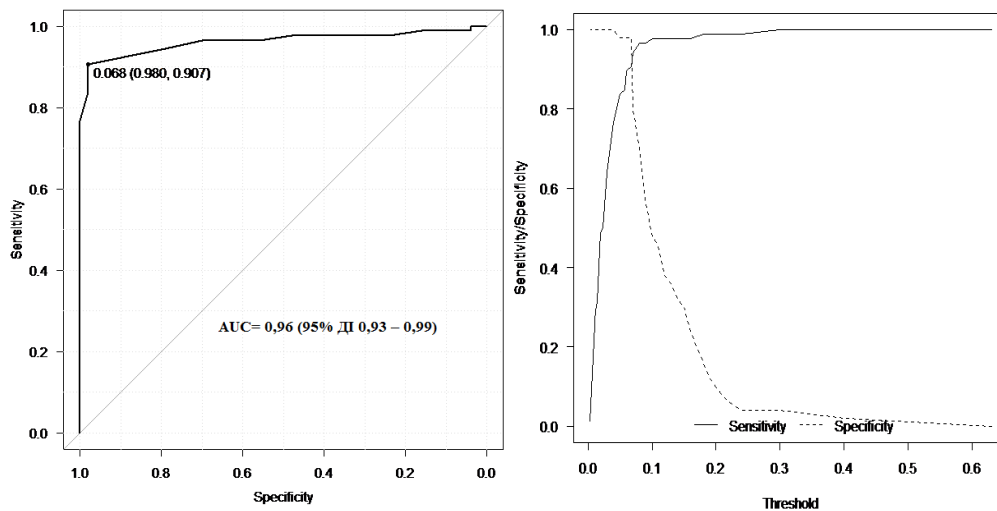


Рис. 5.50. ROC-крива тесту прогнозування ризику білковосинтетичної дисфункції у пацієнтів груп дослідження на момент операції

### Порівняльний аналіз зв'язку рівня коефіцієнту СРП/ПА та ранньої післяопераційної летальності

Летальність у групі В становила 3,8 % (n=2). При порівняльному аналізі частоти 90-денної летальності пацієнтів груп дослідження статистично значимої різниці не виявлено (p=0,80).

Медіана значення коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації у хворих, що померли, становила 0,45 (0,03-0,49) і була статистично значимо більшою порівняно з пацієнтами, що вижили, – 0,02 (0,01-0,05), p=0,002 (критерій Мана-Уїтні) (рис. 5.51).

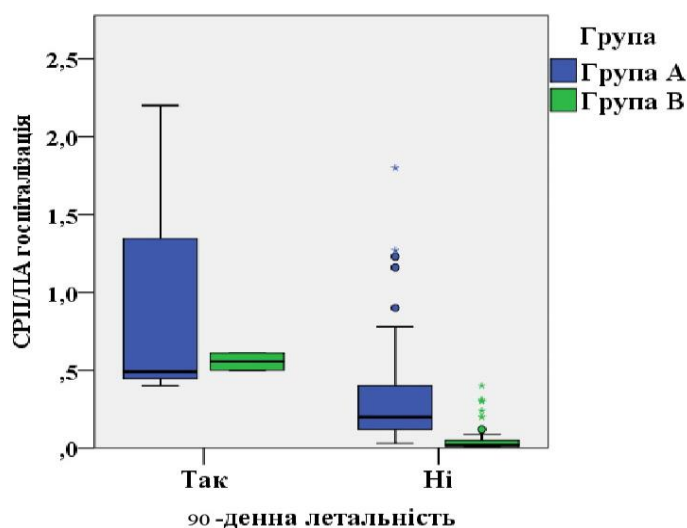


Рис. 5.51. Медіани коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації у пацієнтів груп дослідження залежно від летальності

Подальший бінарний логістичний регресійний аналіз виявив, що 90-денна летальність пацієнтів групи А статистично значимо залежала від рівнів коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,204$ ,  $p=0,003$ ).

Як видно з рис. 5.51, при порівняльному аналізі (критерій Мана-Уїтні) значень коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації у пацієнтів груп дослідження, які померли, статистично значимої різниці не виявлено ( $p=0,533$ ). Однак, визначено статистично значиму різницю значення медіан коефіцієнту СРП/ПА при госпіталізації у пацієнтів групи А, які вижили 0,02 (0,01 - 0,05) та 0,2 (0,12 - 0,4), які померли, відповідно ( $p<0,001$ ).

Отримані нами результати свідчать, що збільшення значень коефіцієнта СРП/ПА вище референтних залежало від наявності ПВХ ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,94$ ,  $p=0,03$ ).

При визначенні значимості даного лабораторного показника в діагностиці ПВХ встановлено його чутливість 89,5 % та специфічність 100 %.

Підтверджено, що виконання біліарної декомпресії підвищує вірогідність зниження рівня коефіцієнта СРП/ПА на 18 % ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,18$ ,  $p<0,001$ ).

Збільшення значення коефіцієнта СРП/ПА до ПБД асоціюється з підвищенням ймовірності виникнення інфекційних ускладнень з боку ПО рани на 18,9 % ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,189$ ,  $p=0,005$ ), та ступеню контамінації жовчі на момент ПБД на 25 % ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,25$ ,  $p=0,002$ ).

Виявлено, що рівень коефіцієнта на момент госпіталізації може мати прогностичний характер для оцінки терміну лікування пацієнтів у ПО періоді у відділенні АРІТ ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,321$ ,  $p<0,001$ ) та в стаціонарі ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,309$ ,  $p<0,001$ ), ризику ранньої летальності ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,204$ ,  $p=0,003$ ).

Встановлено, що підвищення значень коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації асоціюється з наявністю ПН ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,607$ ,  $p=0,001$ ) та виникненням білковосинтетичної дисфункції печінки ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,69$ ,  $p<0,001$ ). Також визначено статистично значиму кореляцію між рівнями коефіцієнту СРП/ПА перед оперативним лікуванням з розвитком ПО ускладнень та порушенням БСФ печінки ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,228$ ,  $p<0,001$ ).



Значення коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації  $R_{гр.} \geq 0,30$  має діагностичну значимість для достовірного підтвердження діагнозу ПВХ, ПН та білковосинтетичної дисфункції печінки, а також прогностичну значимість ризику розвитку ПО ускладнень, у тому числі ранньої ПО летальності, тривалого ПО ліжко-дня у відділенні АРІТ та стаціонарі.

Визначення динаміки коефіцієнта на 7-14 добу після ПБД ( $p=0,03$ ) є необхідним для оцінки ефективності передопераційної підготовки та вибору терміну радикального оперативного лікування, відповідно, порогове значення коефіцієнту СРП/ПА  $R_{гр.} \leq 0,07$  у передопераційному періоді свідчить про відновлення БСФ печінки та зменшує ризик-розвитку ПО ускладнень.

Таким чином, зважаючи на особливості патогенезу інфекційного процесу жовчовивідних шляхів при даній патології, який асоціюється з розвитком системного запалення, оцінку коефіцієнта СРП/ПА можна використовувати, як новий діагностичний маркер ранньої ідентифікації БІ у даної категорії пацієнтів. Динаміка значення цього показника може бути об'єктивним маркером раціональної передопераційної підготовки та вибору терміну виконання радикального оперативного втручання. Зниження значення коефіцієнта СРП/ПА демонструє відновлення БСФ печінки, зменшення проявів запалення, що покращує прогноз лікування пацієнтів у ПО періоді.

#### **Матеріали розділу викладені в таких роботах здобувачки:**

– Levchenko L, Dronov O. C-Reactive protein / prealbumin coefficient, as a new marker in diagnosis and monitoring of the treatment efficacy in patients with malignant obstructive jaundice, complicated by ascending cholangitis. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2022;1(128):19-27. DOI:10.32345/USMYJ.1(128).2022.19-27.

## РОЗДІЛ 6

### ОЦІНКА ФАКТОРІВ РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ТА ЇХ ВПЛИВУ НА ВИЖИВАНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕЗЕКТАБЕЛЬНИМИ ПУХЛИНАМИ ПАНКРЕАТОБІЛІАРНОЇ ЗОНИ, УСКЛАДНЕНИМИ ОБТУРАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ

Виконання ПБД у пацієнтів з ОЖПГ залишається одною із головних тем дискусії останніх років, враховуючи переваги та недоліки даного методу лікування, вплив його на тривалість життя пацієнтів та рівень ПО ускладнень, що також стало предметом нашого дослідження.

Медіана спостереження становила 24,5 міс (9,5-43,5  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) (рис. 6.1). Контроль здійснювався через кожні 6 міс згідно з поінформованою згодою пацієнта та його родичів.

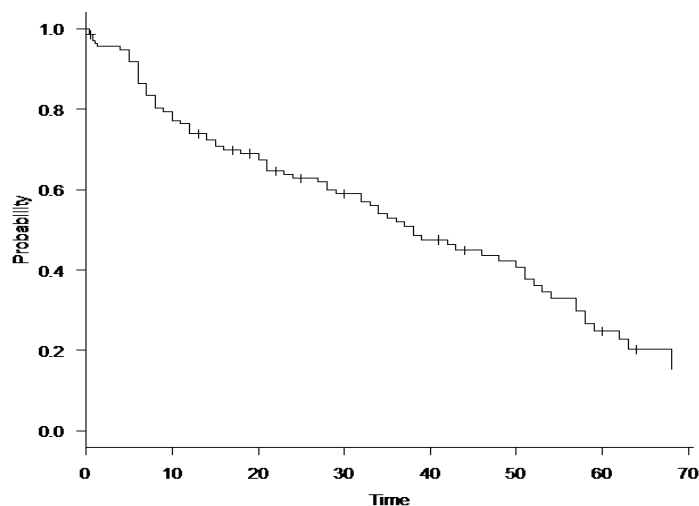


Рис. 6.1. Медіана спостереження загальної когорти пацієнтів

Медіана п'ятирічної виживаності пацієнтів групи А становила 21 міс, групи В – 23 міс,  $p=0,48$  (рис. 6.2).

Показник п'ятирічної виживаності у групі А становив 16,7 %, у групі В – 17,3 %. Дані результати сформовані на вибірці у складі 23 пацієнтів (14 пацієнтів групи А і 9 пацієнтів групи В), тривалість життя яких становила  $\geq 60$  міс, у решти 113 пацієнтів часовий проміжок після оперативного втручання ще не досягнув точкової оцінки.

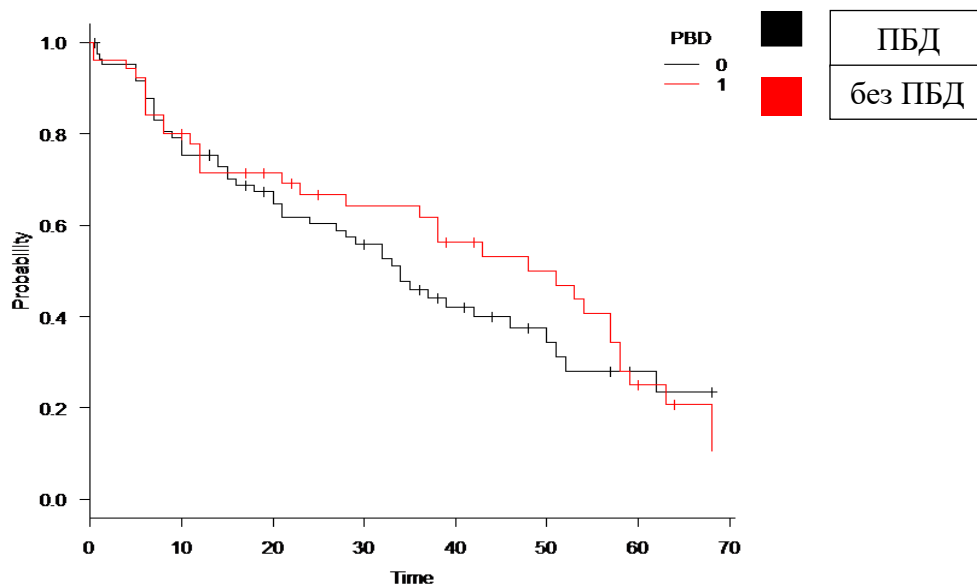


Рис. 6.2. Медіана п'ятирічної виживаності пацієнтів з ПБД і без ПБД

При аналізі впливу кожного методу ПБД на виживаність пацієнтів не було виявлено між ними статистично значущої різниці: ЕБС –  $p=0,35$ , ЧЧХС –  $p=0,23$  (рис. 6.3).

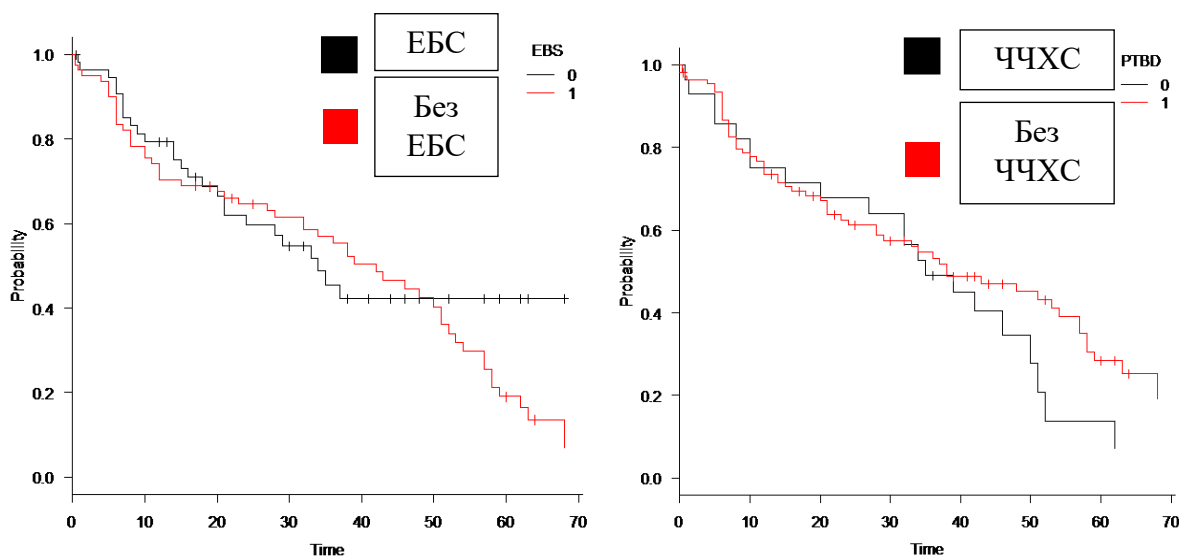


Рис. 6.3. Вплив ЕБС та ЧЧХС на виживаність пацієнтів групи А

Оцінено виживаність пацієнтів з урахуванням наявності чи відсутності ПВХ. Визначено, що ПВХ – це незалежний фактор впливу на виживаність пацієнтів,  $p=0,00005$  (рис. 6.4). При аналізі впливу ПВХ I ступеня тяжкості та ПВХ II ступеня тяжкості на виживаність статистично значущої різниці не виявлено ( $p=0,26$ ).

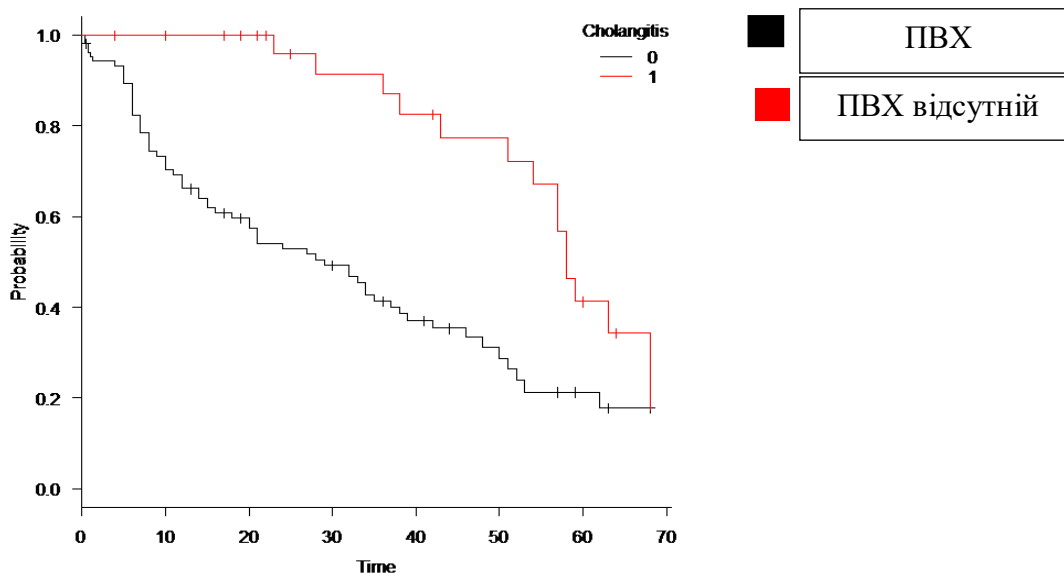


Рис. 6.4. Вплив ПВХ на виживаність пацієнтів

Методом регресійного аналізу Кокса виявлено фактори ризику, що негативно вплинули на прогноз виживаності (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Коефіцієнти одно- і багатофакторної моделі пропорційних інтенсивностей Кокса оцінки прогнозування виживаності пацієнтів з ОЖПГ**

Показник	Аналіз			
	однофакторний		багатофакторний	
	ВР (95 % ДІ)	p	ВР (95 % ДІ)	p
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Вік, роки	1,03 (1,0-1,06)	0,03	1,01 (1,0-1,06)	0,63
Ступінь диференціації пухлини				
G2	1,03 (0,66-1,06)	0,89	0,93 (0,48-1,8)	0,83
G3	0,97 (0,62-1,51)	NA	NA	NA
Гіпербілірубінемія на момент госпіталізації, мкмоль/л	0,5 (0,33-0,82)	0,005	1,2 (1,0-1,37)	0,02
Гіпербілірубінемія на момент операції, мкмоль/л	1,0 (0,99-1,0)	0,3	1,0 (0,99-1,01)	0,44

1	2	3	4	5
Рівень АЛТ на момент ПБД, Од/л	1,0 (0,99-1,0)	0,6	1,0 (1,0-1,0)	0,94
Рівень АСТ на момент ПБД, Од/л	1,0 (0,99-1,0)	0,7	1,0 (0,99-1,0)	0,61
ASA IV	0,63 (0,39-1,01)	0,06	0,64 (0,18-2,2)	0,48
ASA III	1,9 (1,14-3,14)	0,01	0,77 (0,19-3,1)	0,71
ПВХ	1,3 (0,78-2,0)	0,0006	1,4 (0,31-6,08)	0,00000007
Тривалість жовтяниці, к-сть діб	1,08 (1,05-1,1)	0,0000008	1,3 (1,03-1,48)	0,003
ПБД	0,85 (0,54-1,34)	0,5	NA	0,99
Без ПБД	1,1 (0,73-1,8)	0,6	NA	0,99
ЕБС	0,4 (0,2-0,6)	0,35	0,07 (0,03-0,1)	0,83
ЧЧХС	0,15 (0,09-0,25)	0,23	0,14 (0,07-0,29)	0,76
Термін від моменту ПБД чи госпіталізації до операції, к-сть діб	0,6 (0,4-0,9)	0,03	5,27 (1,37-20,2)	0,01
Рівень альбуміну до ПБД,г/л	0,97 (0,94-1,0)	0,04	1,0 (0,99-1,0)	0,74
Тривалість операції, хв.	1,0 (0,99-1,0)	0,1	1,0 (0,99-1,0)	0,97
Об'єм крововтрати, мл	1,0 (0,99-1,0)	0,6	1,0 (0,99-1,0)	0,17
Післяопераційні ускладнення	1,3 (0,44-1,2)	0,001	0,8 (0,18-3,5)	0,0000002
Термін лікування у стаціонарі, к-сть діб	1,0 (0,99-1,03)	0,4	0,99 (0,96-1,01)	0,4

Примітка. \* NA – не визначено.

Статистично значущими факторами ризику, що впливають на виживаність, при одно- і багатофакторному аналізі виявлено: гіпербілірубінемію  $OR=1,2$  (95 % ДІ 1,0-1,37),  $p=0,02$  та тривалу жовтяницю на момент госпіталізації –  $OR=1,3$  (95 % ДІ 1,03-1,48),  $p=0,003$ , діагностований ПВХ на момент виконання ПБД –  $OR=1,4$  (95 % ДІ 0,31-6,08),  $p<0,001$ , відтермінування радикального оперативного лікування після ПБД –  $OR=5,27$  (95 % ДІ 1,37-20,2),  $p=0,01$ , наявність ПО ускладнень пов'язаних з інфікованим ПВХ та гострою ПН –  $OR=0,8$  (95 % ДІ 0,18-3,5),  $p<0,001$ .

Методом ROC-аналізу оцінено порогові значення факторів-ризиків, що погіршують прогноз виживаності:

– Рівень білірубіну на момент госпіталізації  $P_{гр.}=245$  мкмоль/л ( $AUC=1$ ). Чутливість та специфічність тесту становила 100%,  $PPV=68,8$  (95% ДІ 55,9%-79,8%),  $NPV=80,8\%$  (95% ДІ 56,3%-94,3%) (рис. 6.5).

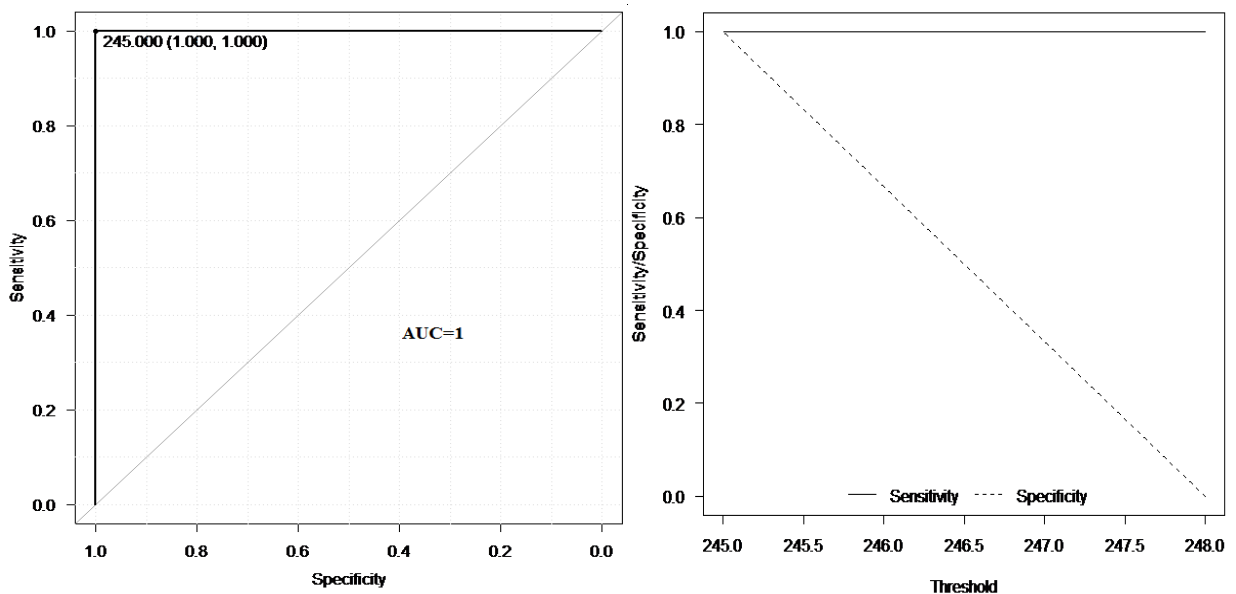


Рис. 6.5. ROC-крива тесту прогнозування ризику летального випадку у пацієнтів з ОЖПГ залежно від рівня білірубіну на момент госпіталізації

– Тривалість жовтяниці на момент госпіталізації  $P_{гр.}=21$  доба. Чутливість та специфічність тесту становила 100%,  $PPV=78,6$  (95% ДІ 42,9%- 95,3%),  $NPV=47,1\%$  (95% ДІ 35,1%-59,4%) (рис. 6.6).

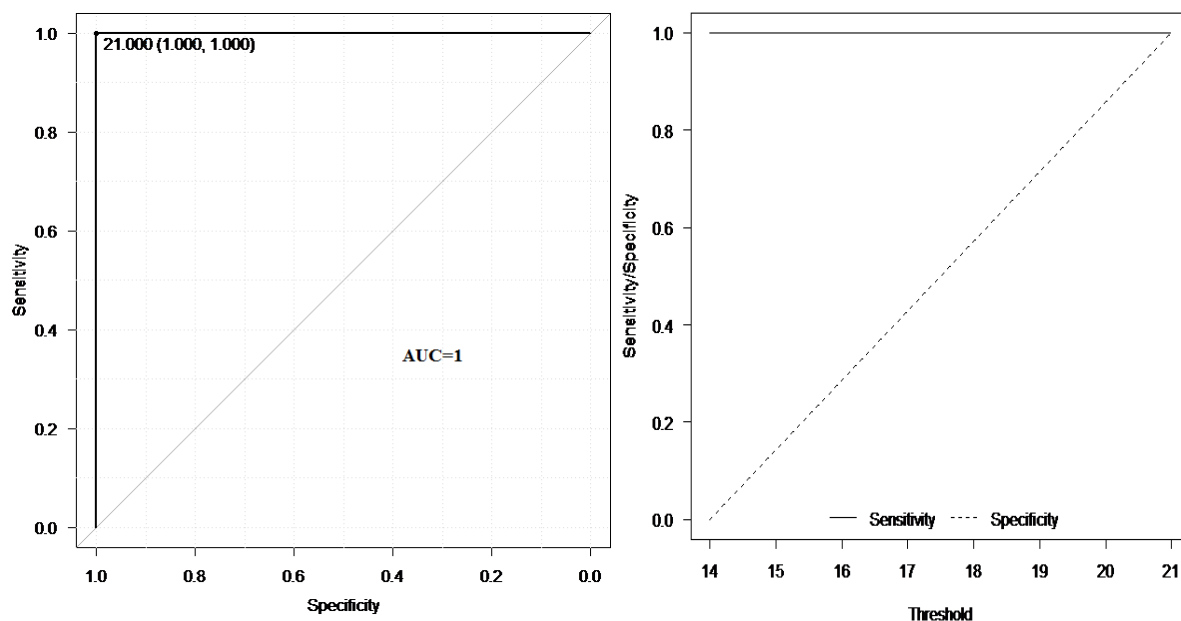


Рис. 6.6. ROC-крива тесту прогнозування ризику летального випадку залежно від тривалості ОЖ на момент госпіталізації

– Термін ПБД до оперативного лікування  $P_{гр.}=22$  доби. Чутливість та специфічність тесту становила 100%, PPV=86,1 (95% ДІ 70,5%- 95,3%), NPV=64,6% (95% ДІ 49,5%-77,8%) (рис. 6.7).

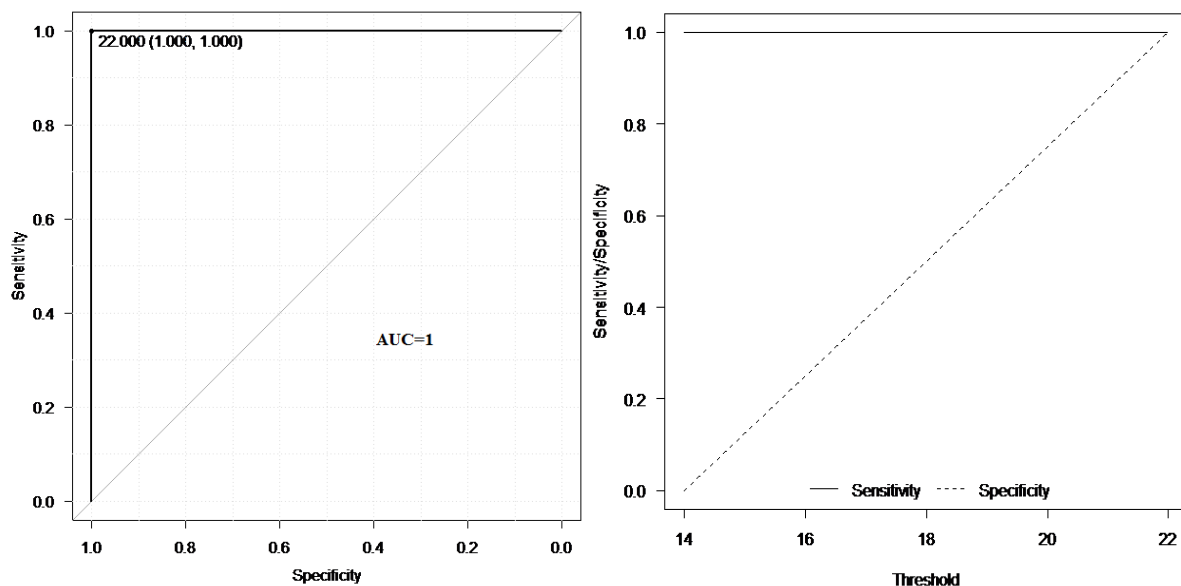


Рис. 6.7. ROC-крива тесту прогнозування ризику летального випадку у пацієнтів з ОЖПГ залежно від терміну ПБД до операції

– Отже, планування ПБД з дотриманням чітких показань є важливим етапом лікування пацієнтів з ОЖПГ.

ПБД не погіршує результатів виживаності пацієнтів з ОЖПГ порівняно з пацієнтами, яким не виконували біліарної декомпресії.

ПВХ та пов'язана з ним гостра ПН є одним з основних і незалежних факторів, що впливають на частоту ранніх ПО ускладнень та виживаність пацієнтів.

**Матеріали розділу викладені в таких роботах здобувачки:**

– Dronov A, Zemskov S, Levchenko L, Rozhkova V, Prytkov F. Factors influencing recovery after pancreatoduodenectomy: unicenter experience. Georgian Medical News. 2019;10(295):17-20.

– Дронов АИ, Ковальская ИА, Земсков СВ, Бакунец ПП, Бакунец ЮП, Левченко ЛВ, Прытков ФО, Онищенко МА, Малыш АА. Оценка факторов риска неблагоприятных результатов лечения и их влияние на выживаемость у пациентов с резектабельными опухолями панкреатобилиарной зоны, осложненными обтурационной желтухой. Хирургия. Восточная Европа. 2022;11(1):116-34. DOI: 10.34883/PI.2022.11.1.010.

– Dronov O, Kovalska I, Bakunets P, Bakunets Y, Levchenko L, Prytkov F, Malysh A. The impact of preoperative biliary drainage on postoperative survival in patients with malignant obstructive jaundice. In: 41<sup>st</sup> Annual Meeting German Pancreas Club; 2022 February 10-12; Lübeck-Germany.

– Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Levchenko L, Shchyhel I. Case study: Major duodenal papilla cancer complicated by acute paracarcinomatous necrotizing pancreatitis. Wiadomości Lekarskie. 2022;LXXV,4(2):1039-42. DOI: 10.36740/WLek20220420122.



## РОЗДІЛ 7

# ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ОБТУРАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ ПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ, УСКЛАДНЕНОЮ ХОЛАНГІТОМ ЗА ЗАПРОПОНОВАНИМ АЛГОРИТМОМ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ

Перший гайдлайн тактики ведення пацієнта при панкреатодуоденальній резекції був опублікований у 2012р., що базувався на концепції ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) [51], у 2018р. було представлено модифікацію рекомендацій тактики лікування [55], проте у вказаних схемах терапії більше уваги приділялося веденню пацієнта в післяопераційному періоді.

Концепція розробленого нами алгоритму передопераційної підготовки була створена на основі аналізу попередніх стандартизованих рекомендацій та аналізу результатів власного дослідження (додаток А).

### **Обґрунтування обраних методик лікування**

#### *1 етап*

1. Госпіталізація: постановка діагнозу ПВХ та визначення його ступеню тяжкості згідно критеріїв Токуо Guidelines, 2018 + оцінка значення коефіцієнту СРП/ПА.

2. Вибір тактики лікування:

Виконання ПБД у першу добу госпіталізації із забором зразка жовчі на бактеріологічне дослідження та мікроскопія за Грамом – пацієнти з рівнем білірубіну  $>250$  мкмоль/л та ПВХ I-III ступеню тяжкості зі значенням коефіцієнту СРП/ПА  $\geq 0,07$ .

Контроль значення коефіцієнту СРП/ПА з 7-14 добу після ПБД, при отриманні результату СРП/ПА  $\leq 0,07$  (що свідчить про відновлення БСФ печінки, зменшення вірогідності розвитку ПО ускладнень) -радикальна операція.

Пацієнти з рівнем білірубіну  $<250$  мкмоль/л зі значенням коефіцієнту СРП/ПА  $\leq 0,07$  - радикальне оперативне лікування; пацієнти з рівнем білірубіну  $<250$  мкмоль/л та ПВХ I ступеню тяжкості зі значенням коефіцієнту СРП/ПА  $\geq 0,07$ -

консервативне лікування – антибіотикотерапія + контроль рівня СРП/ПА, при значенні коефіцієнта СРП/ПА  $\leq 0,07$ - радикальна операція.

3. Методика ПБД: метод вибору - ЕБС із використанням пластикового стенту, виконання ЧЧХС - при анатомічних особливостях жовчновивідних шляхів з технічними труднощами постановки ЕБС [20, 55, 67] та враховуючи результати дослідження.

4. Консервативне лікування після ПБД  $\leq 20$  днів.

*Схема терапії:*

Антибіотикотерапія: після декомпресії жовчних шляхів призначення схеми емпіричної АБТ (враховуючи ідентифікований МО (Гр<sup>-</sup> чи Гр<sup>+</sup>) - схема антибіотикотерапії згідно "мікробіологічного паспорту" лікувального закладу та критеріїв EUCAST.

Рекомендовані схеми АБТ згідно рекомендацій Tokyo Guidelines, 2018, літературних джерел [8, 11, 27, 37, 62] та результатів власного дослідження: Цефалоспорины III покоління + метронідазол або цефалоспорины III покоління-сульбактам або фторхінолони II-III покоління+метронідазол- тривалість АБТ 5-7 днів, при виявленні Гр<sup>+</sup> флори- глікопептиди- тривалість АБТ 2 тижні- з контролем рівня СРП та прокальцитоніну на момент призначення схеми АБТ та кожні 3 доби в динаміці з можливою відміною чи зміною схеми АБТ згідно результатів бак посіву:

— вживання жовчі у пацієнтів з ЧЧХС per os (після підтвердження стерильності жовчі);

— урсодезоксихолева кислота 250мг-3 рази на добу [108];

— глюкокортикостероїди 300 мг/добу з подальшим зниженням дози препарату;

— креон 20 000 Од- 3 рази на добу або з корекцією в сторону збільшення дози при зниженій зовнішньосекреторній функції ПЗ;

— розувастатин в дозі 5-10 мг одноразово на добу.

Дана схема лікування обрана на основі фрагменту дослідження дисертаційної роботи кафедри загальної хірургії №1 [5] та аналізу попередніх досліджень [91, 107]:

– ентеральне харчування протеїновими сумішами при зниженні рівня преальбуміну <180 г/л та/або втрата ваги 5 % у попередньому місяці або 10 % протягом 6 попередніх місяців чи зменшення значення ІМТ<18,5 кг/м<sup>2</sup> на фоні захворювання [55, 62];

– діоксид-кремнію-12г/добу (4г-3 рази на добу через 1 год. після прийому ліків та їжі).

### *II етап. Радикальне оперативне лікування*

З метою оцінки ефективності лікування за впровадженим алгоритмом було проаналізовано термін лікування пацієнтів у відділенні АРІТ: медіана у пацієнтів групи А становила 6 діб (4-9 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>), min.-2; max.-18, у групі С- 4 доби (3-5 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>), min.-2; max.-10 (рис.8.1), p<0,001 (рис. 7.1).

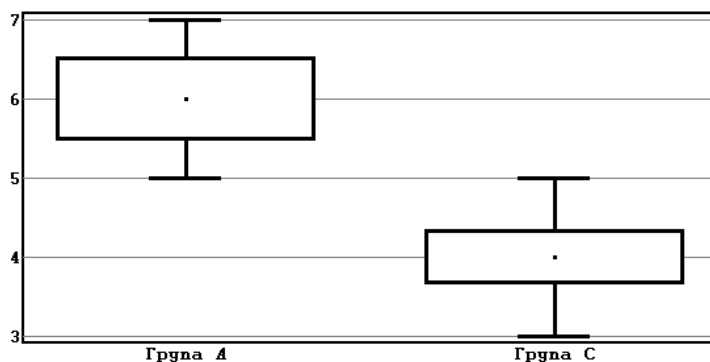


Рис. 7.1. Точкова та інтервальна оцінка терміну лікування пацієнтів у відділенні АРІТ

При аналізі терміну ПО ліжко-дня виявлено відмінність між групою А та С (p<0,001). Так, медіана терміну лікування пацієнтів у стаціонарі після операції в групі А становила 19 ліжко-днів (14-28 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>) min.-6; max.-50 ліжко-днів, у групі С 12 ліжко-днів (11-17 Q<sub>I</sub>-Q<sub>III</sub>) min.-6; max.-23 (рис. 7.2.)

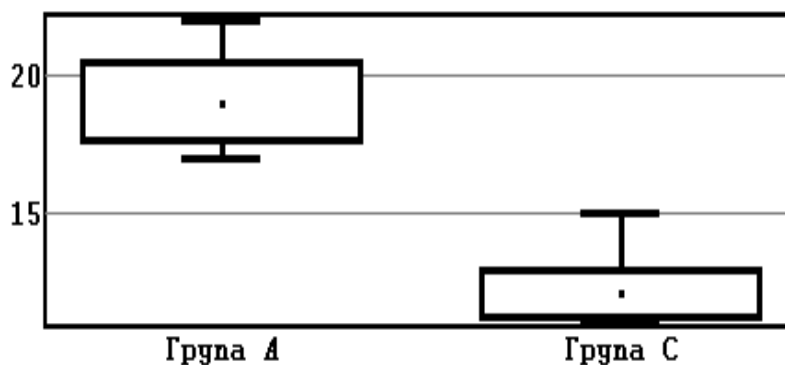


Рис. 7.2. Точкова та інтервальна оцінка ПО ліжко-дня

При проведенні порівняння частоти ранньої ПО летальності не було визначено відмінності двох,  $p=0,44$  (у групі С летальних випадків не було, у групі А рання летальність становила- 4,8 % (4/84 пацієнтів).

Як було вказано раніше, групи пацієнтів статистично значимо відрізнялися за терміном передопераційного періоду. Медіана тривалості ПБД у групі С була статистично меншою, ніж у групі А (12 днів (10-14  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) проти 16 днів (13-21  $Q_I$ - $Q_{III}$ )),  $p<0,001$ , враховуючи ці показники було оцінено рівень АБР мікрофлори на інтраопераційному етапі у двох групах. Визначено статистично значиму відмінність двох груп (критерій Фішера) за рівнем MDR-мікрофлори,  $p=0,01$ . У групі А на етапі операції MDR-мікрофлора ідентифікована у 60 (71,4 %) пацієнтів, у групі С у 14 (44 %). Ризик випадку у двох групах статистично значимо відрізнявся,  $VP=0,61$  (95 % ДІ 0,4-0,93),  $p=0,013$ ,  $ЗАР= -27,7$  % (95 % ДІ -7,8 % <  $ЗАР$  < -45,5 %) (рис. 7.3).

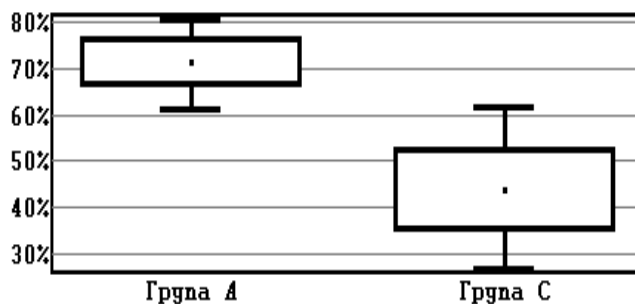


Рис. 7.3. Точкова та інтервальна оцінка частоти інтраопераційної АБР у групах дослідження

При аналізі ПО ускладнень у пацієнтів групи С, останні були діагностовані у 2 (6,25 %) пацієнтів та мали комбінований характер: у 1 (6,3 %) пацієнта виявлена ПОПН класу В з рановою інфекцією (6,3%), у 1 пацієнта (3,1 %) було діагностовано неспроможність гепатикоєюноанастомозу з розвитком інтраабдомінального абсцесу та інфікуванням ПО рани. Частота ПО ускладнень у когорті пацієнтів групи А 36,9% (31/84 пацієнтів) проти 15,6% (5 проявів ускладнень у 32 пацієнтів, враховуючи їх комбінований характер) статистично значимо відрізнялася-

$VP=0,42$  (95 % ДІ 0,18-0,99,  $ZAP= - 21,3\%$  (95% ДІ  $-2,5\% < ZAP < -35,1\%$ ),  $p=0,037$  (рис. 7.4). При оцінці РІ також визначено зниження ризику інфікування рани у двох групах пацієнтів-  $VP=0,25$  (95% ДІ 0,06-1,0,  $ZAP= -18,8\%$  (95 % ДІ  $-2,7\% < ZAP < -29,9\%$ ),  $p=0,026$  (група С 6,25 % (2/32) пацієнтів проти 25% (21/84) пацієнтів групи А) (рис. 7.5).

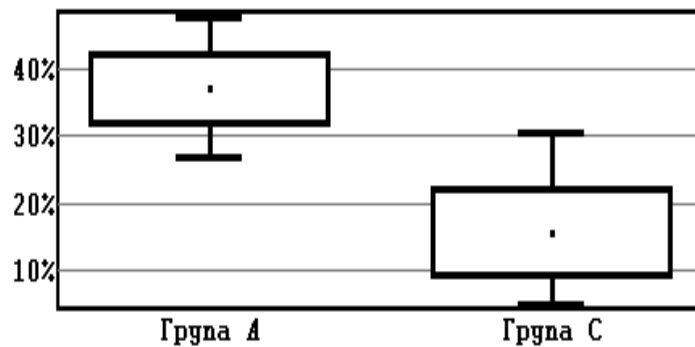


Рис. 7.4. Точкова та інтервальна оцінка частоти ПО ускладнень у групах дослідження

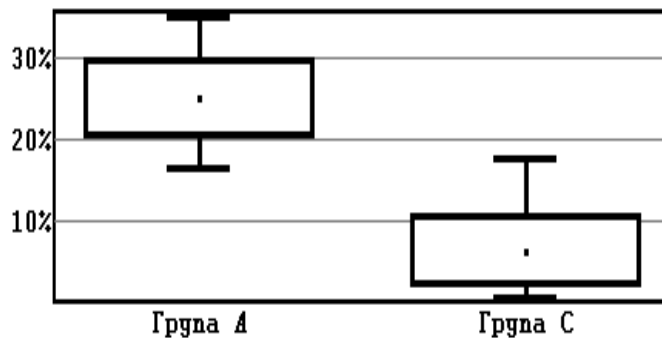


Рис. 7.5. Точкова та інтервальна оцінка частоти РІ у групах дослідження

Відповідно до отриманих результатів можна зробити висновок, що розроблений алгоритм лікування у пацієнтів, яким виконана ПБД сприяє зменшенню тривалості лікування пацієнтів у відділенні АРІТ та стаціонарі, знижує ризик розвитку АБР мікрофлори та частоти ПО ускладнень, проте для впровадження алгоритму в практику необхідно провести подальші спостереження результатів лікування на більшій вибірці пацієнтів для валідації його ефективності.

## РОЗДІЛ 8

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Панкреатодуоденальна резекція залишається одним з важливих та складних методів оперативного лікування пухлин ПБЗ. Досвід лікування профільних центрів підвищує безпеку даних операцій, проте відсоток негативних результатів, що впливають на якість життя пацієнта все ще залишається високим та за даними літературних оглядів становить 10-50 % [14, 56, 73, 105, 107]. Основними причинами незадовільних ПО результатів є розвиток тяжкої ОЖ та висхідного холангіту в передопераційному періоді [7, 72]. Інфекційне запалення жовчовивідних шляхів призводить до цитотоксичного ураження паренхіми печінки, що супроводжується зменшенням її білковосинтезуючої функції, та системної імуносупресії [53]. Несвоєчасна діагностика інфікованого ПВХ сприяє розвитку системної ендотоксемії і, як наслідок, декомпенсованої поліорганної дисфункції, що погіршує клінічний перебіг та прогноз захворювання [7, 72]. У зв'язку з чим, рання діагностика інфікованого ПВХ є ключовим фактором у підвищенні ефективності лікування таких пацієнтів. Одним з основних методів лікування ОЖПГ є біліарна декомпресія, яка дозволяє зменшити системну та портальну ендотоксемию, відновлює фагоцитарну та імунну функцію, покращує нутритивний статус пацієнтів [9, 30, 64, 86]. Проте, питання доцільності постановки біліарного дренажа досі є дискутабельним, оскільки, за даними деяких авторів, підвищує ризик розвитку інфекційних ПО ускладнень [6, 30]. У той же час, інші дослідження показали, що ПВХ може бути самостійним етіологічним фактором, що погіршує прогноз лікування, незалежно від виконання біліарної декомпресії [58, 80]. Золотим стандартом діагностики ПВХ є критерії Tokyo Guidelines 2018, засновані на доказах системного запалення, холестазу та обструкції жовчовивідних шляхів, що включають оцінку тяжкості ГХ та рекомендації стосовно лікування [100]. Також ряд сучасних мета-аналізів, одно- та багатоцентрових ретроспективних досліджень, зосереджених на вивченні питання ПБД, описують чіткі показання до її виконання

[52]. Враховуючи дані рекомендації, спрямовані на стандартизацію лікування пацієнтів з ОЖПГ та ПВХ, на сьогодні все ще немає єдиної думки стосовно вибору методу біліарної декомпресії та її тривалості до операції, схеми консервативного лікування перед операцією, визначення показників, які свідчать про раціональність передопераційної підготовки пацієнта до радикального лікування, що обумовлює актуальність теми даного дослідження.

Метою дослідження було покращити результати хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами ПБЗ, ускладненими ОЖ та ПВХ шляхом оцінки факторів-ризиків розвитку ПО ускладнень і оптимізації діагностично-лікувальної тактики з урахуванням особливостей мікробної контамінації жовчних шляхів.

У процесі роботи передбачалося вирішити наступні завдання:

1. Дослідити таксономічну структуру мікрофлори жовчі на етапах лікування, виявити фактори, що збільшують ймовірність розвитку АБР МО.

2. Визначити вплив ПБД на частоту та характер ранніх ПО ускладнень. Провести кореляційний аналіз факторів, що сприяють виникненню ПВХ, оцінити його роль та виявлених інтраопераційних МО жовчі в розвитку ускладнень.

3. Вивчити роль коефіцієнта С-реактивний протеїн/Преальбумін, як додаткового діагностичного маркера ПВХ та його практичне значення у лікуванні пацієнтів з ОЖПГ.

4. Дослідити вплив ПБД на виживаність пацієнтів із резектабельними пухлинами ПБЗ, ускладненими ОЖ. Визначити фактори-ризиків, що погіршують ПО прогноз лікування.

5. Розробити діагностично-лікувальний алгоритм передопераційної підготовки та оцінити ефективність етапного хірургічного лікування.

Робота складалася з п'яти основних етапів.

Первинними кінцевими точками дослідження на I етапі були: видова та таксономічна структура мікрофлори, що виділялась на етапах лікування, дослідження факторів, що підвищували ймовірність розвитку АБР МО.

### Результати. I етап дослідження.

БІ, ідентифікована на I етапі була представлена моноінфекцією у 54,8 % пацієнтів та у 45,2 % випадках полімікробною флорою. На II та III етапах лікування переважала мікст флора- 89,3 % та 85,7 % випадків відповідно. У групі А на інтраопераційному етапі у 40 пацієнтів (47,6 %) ідентифікована флора відповідала мікробним ізолятам жовчі, виявленим під час біліарної декомпресії. На III етапі відповідність з мікрофлорою II етапу була представлена у 36 пацієнтів (42,9 %). У групі А на етапі ПДБ найбільш часто висівалась *E.coli* (44,5 %), а на інтра- та післяопераційному етапах – *E.coli* (34,1 % та 26,8 %) та *Kl.pneumoniae* (20,8 % та 28,0 %). У групі В моноінфекція була представлена у 96,2 % випадках на інтраопераційному етапі, тоді як у ПО періоді тільки у 42,3 % випадках. Флора що переважала на II–III етапах групи В була представлена *E.coli* (31,5 % та 29,4 %), *E.faecalis* (18,5 % та 15,3 %), *S.frendii* (16,7 % та 11,8 %).

Визначено, що *E.coli* найбільш часто зустрічалася у пацієнтів з ПН середнього ступеню тяжкості (39,7%), у пацієнтів з тяжкою ПН переважала мікст-флора, а саме *E.coli*+*E.faecalis* (26,5%) та *E.coli*+*Kl.pneumoniae* (20,6%).

Аналіз отриманих результатів показав тенденцію до зменшення частоти антибіотикочутливих МО і збільшення частоти виділення АБР штамів на етапах дослідження у групі пацієнтів з ПБД. Так, частота виділення AMR-negative ізолятів статистично значимо знизилась з 78,6 % на етапі ПБД до 9,5 % на ПО етапі. Частота виявлення MDR мікрофлори на II етапі була статистично значимо вищою інтраопераційно порівняно з дренажуванням на 40,4 %, однак не відрізнялась від III етапу ( $p=0,5$ ). На I етапі XDR та PDR мікрофлора не висівалась, однак, на II та III етапах визначались XDR- та PDR-позитивні ізоляти. Аналіз бактеріологічних результатів пацієнтів групи В показав, що інтраопераційно виявлялися виключно антибіотикочутливі ізоляти, а в ПО періоді в рівній мірі висівались як антибіотикочутливі так і MDR МО (51,90 %).

Порівнюючи дві групи пацієнтів на II етапі відмічалася статистична відмінність за частотою виявлення AMR negative ( $\chi^2=100,5$ ,  $p<0,001$ ). Тоді як MDR, XDR та PDR-позитивні штами ідентифікувалися лише в групі з ПБД. На III етапі



лікування AMR-negative ізоляти статистично частіше на 42,4 % висівались в групі без ПБД порівняно з пацієнтами, яким виконували ПБД ( $\chi^2=54,42$ ,  $p<0,001$ ), однак групи не відрізнялись за частотою MDR-мікрофлори ( $\chi^2=4,02$ ,  $p=0,045$ ). XDR та PDR-позитивні культури виявлялись лише в групі А. У дослідженні виявлено залежність між терміном ПБД до операції > 18 діб та розвитком АБР флори: при ЕБС ризик розвитку підвищувався в 11 разів: ВР=11,3 (95 % ДІ 3,62-35,1),  $p<0,001$ , при ЧЧХС в 12 разів: ВР=12,3 (95 % ДІ 5,31-28,7),  $p<0,001$ . Також оцінено, що тривалість жовтяниці до госпіталізації більше 15 діб збільшувала ймовірність виявлення антибіотикорезистентної мікрофлори на етапі декомпресії жовчних шляхів ВШ=4,2 (95% ДІ 1,96- 8,98),  $p<0,001$ .

Апостеріорний аналіз показав, що на момент основного оперативного втручання відсоток чутливих МО до пеніциліну-сульбактаму, цефалоспоринів III покоління, цефалоспоринів III покоління-сульбактаму, фторхінолонів II–III покоління та пеніциліну-тазобактаму статистично значимо зменшився з дренажуванням на 26,2; 65,5; 65,5; 17,9 та 17,9 % відповідно, порівняно з етапом ПБД ( $p<0,001$ ). Однак, статистично значимої різниці між відсотками МО, чутливих до карбапенемів та аміноглікозидів, не виявлено.

При порівнянні відсотку МО, чутливих до досліджуваних антибіотиків в обох групах на інтраопераційному етапі, встановлено, що групи статистично значимо відрізнялись за відсотком МО, чутливих до цефалоспоринів III покоління-сульбактаму ( $\chi^2=10,44$ ,  $p=0,001$ ), фторхінолонів II покоління ( $\chi^2=10,44$ ,  $p=0,001$ ), пеніциліну-тазобактаму ( $\chi^2=10,44$ ,  $p=0,001$ ) та аміноглікозидів ( $\chi^2=3,29$ ,  $p=0,007$ ). Статистично значимої різниці у частоті виявлення МО, чутливих до пеніциліну-сульбактаму, цефалоспоринів III покоління, фторхінолонів III покоління та карбапенемів на інтраопераційному етапі в обох групах не виявлено. Серед 84 пацієнтів групи А АБТ до дренажування отримували 31 (36,9 %) пацієнт, з них: фторхінолони II покоління (20 %), цефалоспорини III покоління (40 %), цефалоспорини III покоління-сульбактам (23,3 %), фторхінолони III покоління (16,7 %). Медіана тривалості АБТ становила 7 (5-10) діб. При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що статистично значимого зв'язку між

призначенням фторхінолонів II-III покоління та цефалоспоринів III покоління на етапі ПБД та чутливості МО до цих АБП на інтраопераційному етапі не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Серед 52 хворих групи В емпіричну АБТ перед оперативним втручанням отримували 40,4 % ( $n=21$ ) пацієнтів, з них 11 хворих – цефалоспоринами III покоління і 10 – фторхінолонами II покоління. Медіана тривалості АБТ становила 4 доби (3-5 діб). При проведенні кореляційного аналізу, статистично значимого зв'язку не виявлено між частотою антибіотикочутливості МО до цефалоспоринів III покоління та фторхінолонів II покоління на інтраопераційному етапі та проведенням емпіричної АБТ даними АБП на передопераційному етапі ( $p > 0,05$ ).

Також на I етапі було виконано експериментальне дослідження з оцінкою впливу препарату сорбційної дії діоксиду кремнію на збудників холангіту. Метою дослідження було визначення впливу комбінації 3 % розчину ДК з АБП (цефалоспорино III покоління, цефалоспорино III покоління-сульбактам, пеніцилін-сульбактам, аміноглікозиди) на культури бактерій *S.aureus*, *Ps.aeruginosa*, *E.coli*. Методами дослідження було з'ясування впливу АБП та ДК разом з АБП на тест-культури бактерій. За отриманими результатами досліджень штам тест-культури бактерій *E.coli* виявився чутливим до впливу цефалоспоринів III покоління-сульбактаму, цефалоспоринів III покоління, аміноглікозидів та резистентним до пеніциліну-сульбактаму. Тест-культура *P.aeruginosa* була резистентною до всіх використаних розведень АБП. Реакцію тест-культури *S.aureus* за результатами проведених досліджень також оцінено як резистентну до впливу використаних концентрацій цефалоспоринів III покоління-сульбактаму, цефалоспоринів III покоління, пеніциліну-сульбактаму та помірно стійку до впливу аміноглікозидів.

Проте виявлено зменшення росту колонії *E.coli* при комбінації 3 % розчину ДК з пеніциліном-сульбактамом. Визначено, що 3 % розчин ДК в поєднанні з усіма групами АБП також сприяв зменшенню росту колоній *P.aeruginosa*. Результати візуальних спостережень свідчили, що присутність ДК у комбінації з вказаними АБП зменшував ріст *S. aureus*.

Другий етап роботи мав за мету проаналізувати фактори, що сприяли виникненню ПВХ, оцінити динаміку рівня білірубіну та трансаміназ залежно від ступеню тяжкості ОЖ та методу ПБД, визначити частоту та характер ранніх ПО ускладнень, оцінити роль ПВХ та виявлених МО жовчі в розвитку ускладнень.

### **Результати. II етап дослідження.**

При з'ясуванні кореляційних зв'язків між змінними вік, ІМТ, ЦД, тяжкість ОЖ, тривалість ОЖ до госпіталізації, виявлення флори і її АБР на момент декомпресії жовчних шляхів з наявністю та ступенем тяжкості ПВХ визначено: відсутність кореляції між діагностованим ПВХ та віком ( $r=-0,08$ ,  $p=0,37$ ), ступенем тяжкості ПВХ та віком ( $r=0,223$ ,  $p=0,245$ ). Кореляції між ІМТ і діагностованим ПВХ ( $r=-0,04$ ,  $p=0,62$ ) та ступенем його тяжкості також не відмічалось ( $r=0,310$ ,  $p=0,152$ ).

Не було виявлено кореляційного зв'язку між ступенем тяжкості ЦД та ступенем тяжкості ПВХ ( $r=0,058$ ,  $p=0,06$ ).

При оцінці показників обох груп дослідження визначено негативний середнього ступеню виразності кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості ПВХ та тяжкістю ОЖ на момент госпіталізації ( $r=-0,592$ ,  $p<0,001$ ), що підтверджено методом логістичної регресії ВШ= 0,9 (95% ДІ 0,96-0,99) АUC=0,91 (95% ДІ (0,87 – 0,96)),  $p<0,001$ .

Встановлено наявність сильного кореляційного зв'язку між ступенем тяжкості ПВХ та тривалістю жовтяниці ( $r=0,764$ ,  $p<0,001$ ). Бінарний логістичний регресійний аналіз показав статистично значимий зв'язок між тривалістю жовтяниці та ступенем тяжкості ПВХ ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,264$ ,  $p<0,001$ ).

Ступінь тяжкості ПВХ слабо корелював з наявністю мікрофлори ( $r=0,220$ ,  $p=0,04$ ) та АБР ( $r=0,231$ ,  $p=0,03$ ) мікрофлори на момент біліарної декомпресії. У пацієнтів з легким ПВХ превалювала монофлора (65,2 %), із ПВХ середньої тяжкості – полімікробна флора (57,9 %),  $\chi^2=4,487$ ,  $p=0,03$ . Частота резистентної мікрофлори при легкому ПВХ становила 23,9 %, при ПВХ середньої тяжкості – 44,7 %,  $\chi^2=4,061$ ,  $p=0,044$ .

Апостеріорний аналіз показав, що починаючи з 5 до 10 доби після ПБД відбувалось статистично значиме зниження рівнів загального білірубіну, АСТ та АЛТ порівняно з його рівнями до ПБД у пацієнтів з ОЖ середнього та тяжкого ступеню ( $p < 0,001$ ), відмінності динаміки зниження вказаних показників у пацієнтів з ЕБС та ЧЧХС не було виявлено ( $p > 0,05$ ).

При аналізі ПО ускладнень, останні були діагностовані у 44 (32,3 %) пацієнтів. У 31 (36,9 %) пацієнта групи А спостерігалися ПО ускладнення, що статистично не відрізнялися від показників групи В-13 пацієнтів (25 %),  $p = 0,2$ . Відмінність між групами виявлена за рівнем РІ,  $p = 0,02$ . Частота даного ускладнення у групі пацієнтів з ПБД становила  $25 \pm 4,7$  % проти  $7,7 \pm 3,7$  % без ПБД. У групі А, виконавши порівняння двох методик ПБД за структурою ПО ускладнень, статистичної відмінності між двома групами не виявлено - у групі ЕБС частота ускладнень становила  $37,5 \pm 6,7$  %, у групі ЧЧХС  $35,7 \pm 9,1$  %,  $p = 1,0$ , проте виконання ЧЧХС підвищувало рівень РІ  $42,9 \pm 7,1$  % проти  $17,1 \pm 5,03$  %,  $p = 0,03$ . Порівнюючи ризики інфікування рани у групах пацієнтів, встановлено, що виконання ПБД підвищує ризик РІ більше як у 3 рази:  $VR = 3,25$  (95 % ДІ 1,2-8,9),  $p = 0,01$ . Виявлено, що методика ЧЧХС на кожні 4 проліковані випадки спричиняє на одне ускладнення більше, ніж виконання ЕБС - показник  $KXPL = 4,0$  (95 % ДІ 2,2-21,1 на рівні значимості  $p = 0,05$ ). Для пацієнтів групи ЕБС шанси РІ знизилися більше ніж у 3 рази,  $VШ = 0,29$  (95 % ДІ 0,09-0,9),  $p = 0,02$ . При побудові однофакторної моделі з урахуванням факторів: вік пацієнта, ІМТ, ЦД, ступінь тяжкості ОЖ, тривалість ОЖ, наявність чи відсутність ПВХ I-II ступеню тяжкості, наявність чи відсутність ПБД: ЕБС та ЧЧХС, тривалість біліарної декомпресії, чи передопераційного періоду у пацієнтів без ПБД, об'єм інтраопераційної крововтрати, час оперативного втручання, перебування у стаціонарі (ліжко-день), визначено, що ризик розвитку ПО ускладнень пов'язаний з: наявністю: ПВХ I ступеню тяжкості  $VШ = 0,27$  (95 % ДІ 0,1-0,7),  $p = 0,007$ , ПВХ II ступеню тяжкості  $VШ = 3,49$  (95 % ДІ 1,63-7,47),  $p = 0,001$ ; гіпербілірубінемією  $> 250$  мкмоль/л  $VШ = 2,26$  (95 % ДІ 1,08-4,71),  $p = 0,03$ ; відтермінуванням оперативного лікування більше 3 тижнів після ПБД  $VШ = 2,5$  (95 % ДІ 1,19-5,25),  $p = 0,02$ . На виділених факторних ознаках була

побудована логістична багатофакторна модель прогнозування ризику ПО ускладнень  $AUC=0,72$  (95 % ДІ 0,63 – 0,81). Встановлено, що ПВХ II ступеню тяжкості підвищує ризик випадку ПО ускладнень,  $ВШ=3,49$  (95 % ДІ 1,63-7,47),  $p=0,001$ . Враховуючи статистичну відмінність двох груп пацієнтів за рівнем РІ ( $p=0,02$ ), виконано аналіз впливу факторів-ризиків на даний тип ускладнень. При цьому, причинами, що сприяли розвитку інфікування рани при однофакторній моделі визначено: АБР мікробна флора на момент ПБД  $ВШ=0,29$  (95 % ДІ 0,1- 0,79),  $p= 0,02$  та інтраопераційно  $ВШ=4,86$  (95 % ДІ 1,7-13,8),  $p=0,003$ ; ПВХ I ступеню тяжкості  $ВШ=0,16$  (95 % ДІ 0,035-0,7),  $p=0,01$ ; ПВХ II ступеню тяжкості  $ВШ=6,3$  (95 % ДІ 2,21-18,0),  $p=0,0006$ ; виконання ПБД  $ВШ=3,13$  (95 % ДІ 1,10-8,92),  $p=0,03$ , методом ЧЧХС  $ВШ=3,19$  (95 % ДІ 1,25-8,16),  $p=0,01$ ; відтермінування оперативного лікування >3 тижнів після ПБД  $ВШ=0,96$  (95 % ДІ 0,93-0,99),  $p=0,04$ ; ЦД  $ВШ=3,01$  (95 % ДІ 1,05-8,63),  $p=0,04$ . При багатофакторній логістичній моделі прогнозування  $AUC=0,79$  (95 % ДІ 0,70 – 0,88), встановлено, що ризик РІ зростає при наявності ПВХ II ступеню тяжкості  $ВШ=6,3$  (95 % ДІ 2,2-18,0),  $p=0,0006$  та АБР флори на момент оперативного лікування  $ВШ=5,03$  (95 % ДІ 1,74-14,6),  $p= 0,003$ .

При оцінці бактеріальної флори жовчі, що сприяла розвитку ПО інфекційних ускладнень виявлено, що БІ, викликана *Ps. aeruginosa*, пов'язана з розвитком ПО ускладнень з боку рани –  $ВШ=3,47$  (95 % ДІ 1,18-10,2),  $p=0,02$ . При ідентифікації *E. faecalis* в жовчі ризик розвитку ПОПН зростав  $ВШ=8,44$  (95 % ДІ 1,97-36,1),  $p=0,006$ . Також статистично підтверджено вплив даного МО на появу інтраабдомінального абсцесу,  $ВШ=8,79$  (95 % ДІ 1,37-56,5),  $p=0,02$ .

Кінцевими точками третього етапу дослідження було:

1. Визначити діагностичну значимість коефіцієнту СРП/ПА для постановки діагнозу ПВХ, прогнозування терміну лікування пацієнтів у відділенні АРІТ та стаціонарі, оцінки ризику ранньої смертності, ПО інфекційних ускладнень, його значимість у діагностиці ПН, порушенні БСФ печінки.

2. Дослідити динаміку коефіцієнту після ПБД та його референтне значення перед радикальною операцією.

### Результати. III етап дослідження.

При визначенні значимості коефіцієнту СРП/ПА, як об'єктивного маркера діагнозу ПВХ встановлено його чутливість 89,5 % та специфічність 100 %.

Підтверджено, що виконання біліарної декомпресії підвищує вірогідність зниження рівня коефіцієнта СРП/ПА на 18 % ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,18$ ,  $p<0,001$ ).

Збільшення значення коефіцієнта СРП/ПА до ПБД асоціюється з підвищенням ймовірності виникнення інфекційних ускладнень з боку ПО рани на 18,9 % ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,189$ ,  $p=0,005$ ), та ступеню контамінації жовчі на момент ПБД на 25 % ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,25$ ,  $p=0,002$ ).

Виявлено, що рівень коефіцієнта на момент госпіталізації може мати прогностичний характер для оцінки терміну лікування пацієнтів у відділенні АРІТ в ПО періоді ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,321$ ,  $p<0,001$ ) та в стаціонарі стаціонарі ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,309$ ,  $p<0,001$ ) та ранньої летальності ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,204$ ,  $p=0,003$ ) у ПО періоді.

Встановлено, що підвищення значень коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації асоціюється з наявністю ПН ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,607$ ,  $p=0,001$ ) та виникненням білковосинтетичної дисфункції печінки ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,69$ ,  $p<0,001$ ). Також визначено статистично значиму кореляцію між рівнями коефіцієнту СРП/ПА перед оперативним лікуванням з розвитком ПО ускладнень та порушенням БСФ печінки ( $R^2_{(Nagelkerke)}=0,228$ ,  $p<0,001$ ).

Значення коефіцієнту СРП/ПА на момент госпіталізації  $R_{гр} \geq 0,30$  має діагностичну значимість для достовірного підтвердження діагнозу ПВХ, ПН та білковосинтетичної дисфункції печінки, а також прогностичну значимість ризику розвитку ПО ускладнень, у тому числі ранньої ПО летальності, тривалого ліжкодня у відділенні АРІТ та стаціонарі.

Визначення динаміки коефіцієнта на 7-14 добу після ПБД ( $p=0,03$ ) є необхідним для оцінки ефективності передопераційної підготовки та вибору терміну радикального оперативного лікування, відповідно, порогове значення коефіцієнту СРП/ПА  $R_{гр} \leq 0,07$  у передопераційному періоді свідчить про відновлення БСФ печінки та зменшує ризик-розвитку ПО ускладнень.

Четвертий етап дослідження передбачав оцінку факторів-ризиків, що впливали на виживаність пацієнтів з урахуванням виконання ПБД.

#### **Результати. IV етап дослідження.**

При проведенні аналізу віддалених результатів медіана п'ятирічної виживаності пацієнтів групи А становила 21 міс, групи В – 23 міс,  $p=0,48$ .

Показник п'ятирічної виживаності у групі А становив 16,7 %, у групі В – 17,3 %. При оцінці впливу кожного методу ПБД на виживаність пацієнтів статистично значущої різниці між ними не було виявлено: ЕБС –  $p=0,35$ , ЧЧХС –  $p=0,23$ .

ПВХ визначено основним незалежним фактором, що погіршує виживаність пацієнтів,  $p<0,001$ . При аналізі впливу ПВХ I ступеня тяжкості та ПВХ II ступеня тяжкості статистично значущої різниці не виявлено ( $p=0,26$ ).

Методом одно та багатofакторного регресійного аналізу Кокса діагностовано фактори ризику, що негативно вплинули на прогноз виживаності: гіпербілірубінемія  $>245$  мкмоль/л – ВР=1,2 (95 % ДІ 1,0-1,37),  $p=0,02$ , тривала (більше 21 доби) жовтяниця до моменту госпіталізації – ВР=1,3 (95 % ДІ 1,03-1,48),  $p=0,003$ , діагностований ПВХ на момент виконання ПБД – ВР=1,4 (95 % ДІ 0,31-6,08),  $p<0,001$ , відтермінування радикального оперативного лікування після ПБД (більше 22 діб) – ВР=5,27 (95 % ДІ 1,37-20,2),  $p=0,01$ , наявність ПО ускладнень, пов'язаних з інфікованим ПВХ та гострою ПН – ВР=0,8 (95 % ДІ 0,18-3,5),  $p<0,001$ .

Завданням п'ятого етапу дослідження було оцінити ефективність нових тактичних підходів етапного хірургічного лікування та передопераційної підготовки пацієнтів.

#### **Результати. V етап дослідження.**

З метою оцінки ефективності лікування за впровадженим алгоритмом було проаналізовано термін лікування пацієнтів у відділенні АРІТ: медіана у пацієнтів групи А становила 6 діб (4-9  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), min.-2; max.-18, у групі С- 4 доби (3-5  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),

min.-2; max.-10,  $p < 0,001$ . При аналізі терміну ПО ліжко-дня виявлено відмінність між групою А та С ( $p < 0,001$ ). Так, медіана терміну лікування пацієнтів у стаціонарі після операції в групі А становила 19 ліжко-днів (14-28  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) min.-6; max.-50 ліжко-днів, у групі С 12 ліжко-днів (11-17  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) min.-6; max.-23.

Відмінності двох груп за частотою ранньої ПО летальності не було виявлено,  $p = 0,44$ . Групи пацієнтів статистично значимо відрізнялися за терміном передопераційного періоду. Медіана тривалості ПБД у групі С була статистично меншою, ніж у групі А (12 днів (10-14  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) проти 16 днів (13-21  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p < 0,001$ , враховуючи ці показники було оцінено рівень АБР мікрофлори на інтраопераційному етапі. Визначено статистично значиму відмінність двох груп (критерій Фішера) за рівнем MDR-мікрофлори,  $p = 0,01$ . У групі А на етапі операції MDR-мікрофлора ідентифікована у 60 (71,4 %) пацієнтів, у групі С у 14 (44 %). Ризик випадку у двох групах статистично значимо відрізнявся,  $VP = 0,61$  (95 % ДІ 0,4-0,93),  $p = 0,013$ ,  $ZAP = -27,7$  % (95 % ДІ -7,8 % <  $ZAP$  < -45,5 %).

При аналізі ПО ускладнень у пацієнтів групи С, останні були діагностовані у 2 (6,25 %) пацієнтів та мали комбінований характер: у 1 (6,3 %) пацієнта виявлена ПОПН класу В з рановою інфекцією (6,3%), у 1 пацієнта (3,1 %) було діагностовано неспроможність гепатикоєюноанастомозу з розвитком інтраабдомінального абсцесу та інфікуванням ПО рани. Частота ПО ускладнень у когорті пацієнтів групи А 36,9% (31/84 пацієнтів) проти 15,6% (5 проявів ускладнень у 32 пацієнтів, враховуючи їх комбінований характер) статистично значимо відрізнялася-  $VP = 0,42$  (95 % ДІ 0,18-0,99,  $p = 0,037$ ,  $ZAP = -21,3$  % (95% ДІ -2,5% <  $ZAP$  < -35,1 %). При оцінці РІ також визначено зниження ризику інфікування рани у двох групах пацієнтів-  $VP = 0,25$  (95% ДІ 0,06-1,0),  $p = 0,026$ ,  $ZAP = -18,8$  % (95 % ДІ -2,7 % <  $ZAP$  < -29,9 %), (група С 6,25 % (2/32) пацієнтів проти 25% (21/84) пацієнтів групи А).

Виконане дослідження науково підтвердило, що виконання ПБД не погіршує ПО прогноз, враховуючи віддалені результати лікування та частоту ПО ускладнень, проте підвищує ризик інфікування рани. Наукову новизну дослідження обґрунтовують результати аналізу Кокса, виявлено, що діагностований висхідний холангіт при госпіталізації є незалежним фактором-ризиком, що впливає на ПО



виживаність пацієнтів ( $BP=1,4$  (95 % ДІ 0,31-6,08),  $p<0,001$ ) та є основною причиною розвитку ПО ускладнень ( $BШ=3,49$  (95 % ДІ 1,63-7,47),  $p=0,001$ ), зокрема і РІ ( $BШ=6,3$  (95 % ДІ 2,2-18,0),  $p=0,0006$ ) при оцінці результатів логістичним регресійним аналізом, а головним етіологічним чинником, що корелює з виникненням ПВХ є тривала ОЖ ( $r=0,764$ ,  $p<0,001$ ) ( $R^2=0,264$ ,  $p<0,001$ ).

Вперше в Україні підтверджено діагностичну значимість коефіцієнту СРП/ПА в постановці діагнозу ПВХ (чутливість тесту-89,5 %, специфічність-100 %), його кореляцію з наявністю ПН ( $R^2=0,607$ ,  $p=0,001$ ) та виникненням білковосинтетичної дисфункції печінки ( $R^2=0,69$ ,  $p<0,001$ ), підвищенням ймовірності виникнення інфекційних ускладнень з боку ПО рани ( $R^2=0,189$ ,  $p=0,005$ ), та ступеню контамінації жовчі на момент ПБД ( $R^2=0,25$ ,  $p=0,002$ ). Значення коефіцієнту при госпіталізації має прогностичний характер для оцінки терміну лікування пацієнтів у відділенні АРІТ в ПО періоді ( $R^2=0,321$ ,  $p<0,001$ ), ПО ліжко-дня ( $R^2=0,309$ ,  $p<0,001$ ) та ранньої летальності ( $R^2=0,204$ ,  $p=0,003$ ), а контроль динаміки значень коефіцієнту, починаючи з 7-14 добу після ПБД, що оцінено при аналізі Фрідмана ( $p=0,03$ ), може вказувати на ефективність передопераційної підготовки та можливість радикального оперативного лікування, зокрема порогове значення коефіцієнту  $P_{гр} \leq 0,07$ , визначене за допомогою ROC- аналізу у передопераційному періоді свідчить про відновлення БСФ печінки, зменшення вірогідності розвитку ПО ускладнень.

Набуло подальшого наукового вивчення питання ризику розвитку АБР мікрофлори у пацієнтів з ПБД: доведено, за допомогою аналізу Кокса, що передопераційний період більше 18 діб є фактором-ризиком даного стану, зокрема при виконанні ЕБС:  $BP=11,3$  (95 % ДІ 3,62-35,1),  $p<0,001$ , при ЧЧХС:  $BP=12,3$  (95 % ДІ 5,31-28,7),  $p<0,001$ , проте Бі, визначена первинно на етапі ПБД не є ускладненням даних методик декомпресії, основним фактором-ризиком її розвитку є тривала ОЖ до декомпресії жовчних шляхів більше 15 діб ( $BШ=4,2$  (95% ДІ 1,96- 8,98),  $p<0,001$ ). Виконане експериментальне дослідження впливу наночастинок 3 % ДК у комбінації з АБП свідчить про ефективність

застосування даної методики, що обумовлено зменшенням та відсутністю росту МО при контрольних спостереженнях.

Отже, науково обґрунтовано необхідність етапного хірургічного лікування з виконанням ПБД за чіткими показами у пацієнтів з тривалою, тяжкою ОЖПГ та ПВХ.

## ВИСНОВКИ

1. Первинна бактеріобілія у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу тяжкого ступеню була ідентифікована у 100% випадків на етапі біліарної декомпресії. Найчастіші штами мікроорганізмів, що були представлені на етапі біліарної декомпресії- *E.coli* (44,5 %), а на інтра- та післяопераційному етапах – *E.coli* (34,1 % та 26,8 %) та *Kl.pneumoniae* (20,8 % та 28,0 %).

2. Ступінь антибіотикочутливості мікроорганізмів, визначених інтраопераційно у пацієнтів з та без декомпресії статистично значимо відрізнявся,  $\chi^2=100,5$ ,  $p<0,001$ , проте у післяопераційному періоді досліджувані групи не відрізнялись за частотою мультирезистентної мікрофлори ( $\chi^2=4,02$ ,  $p=0,04$ ), однак полі- та пан резистентні -культури виявляли лише в пацієнтів групи передопераційної біліарної декомпресії.

3. Оцінено, що тривалість жовтяниці до госпіталізації більше 15 діб збільшувала ймовірність виявлення антибіотикорезистентної мікрофлори на етапі декомпресії жовчних шляхів  $ВШ=4,2$  (95% ДІ 1,96- 8,98),  $p<0,001$ , а відтермінування передопераційного періоду більше 18 днів після біліарної декомпресії підвищувало ймовірність розвитку інтраопераційної антибіотикорезистентності мікроорганізмів: при ендобіліарному стентуванні-  $ВР=11,3$  (95 % ДІ 3,62-35,11),  $p<0,001$ , при черезшкірній черезпечінковій холангіостомії-  $ВР= 12,3$  (95 % ДІ 5,31-28,7),  $p<0,001$ .

4. Передопераційна біліарна декомпресія не впливала на частоту та характер післяопераційних ускладнень (36,9% випадків проти 25% у пацієнтів, яким біліарну декомпресію не виконували,  $p=0,2$ , проте підвищула ризик розвитку ранової інфекції (25% проти 7,7%,  $p=0,02$ ), зокрема методика черезшкірної черезпечінкової холангіостомії збільшувала відсоток інфекційних ускладнень зі сторони післяопераційної рани, у порівнянні з ендобіліарним стентуванням на 25 %.

5. Діагностований передопераційний висхідний холангіт II ступеню тяжкості визначено основною причиною розвитку післяопераційних ускладнень ( $ВШ=3,49$  (95 % ДІ 1,63-7,47,  $p=0,001$ ), зокрема і ранової інфекції ( $ВШ=6,3$  (95 % ДІ 2,2-18,0),  $p<0,001$ ).

6. Встановлено сильний кореляційний зв'язок між тривалістю жовтяниці на момент госпіталізації більше 10 діб та ступенем тяжкості передопераційного висхідного холангіту ( $r=0,764$ ,  $p<0,001$ ), ( $R^2=0,264$ ,  $p<0,001$ ).

7. Коефіцієнт С-реактивний протеїн/Преальбумін- об'єктивний маркер у діагностиці передопераційного висхідного холангіту (чутливість тесту 89,5 %, специфічність 100 %). Підвищення значення коефіцієнту на момент госпіталізації  $P_{гр.} \geq 0,30$  асоціюється з наявністю печінкової недостатності ( $R^2=0,607$ ,  $p=0,001$ ) та виникненням білковосинтетичної дисфункції печінки ( $R^2=0,69$ ,  $p<0,001$ ), збільшенням ймовірності виникнення інфекційних ускладнень з боку післяопераційної рани ( $R^2=0,189$ ,  $p=0,005$ ) та ступеню контамінації жовчі на момент ПБД ( $R^2=0,25$ ,  $p=0,002$ ).

8. Передопераційна біліарна декомпресія не погіршує результатів виживаності пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу порівняно з пацієнтами, яким її не виконували: медіана п'ятирічної виживаності становила 21 міс проти 23 міс,  $p=0,48$ . Основним фактором ризику, що негативно вплинув на прогноз виживаності визначено: передопераційний висхідний холангіт на момент виконання біліарної декомпресії –  $VP=1,4$  (95 % ДІ 0,31-6,08),  $p<0,001$ .

9. Запропонований алгоритм етапного хірургічного лікування з виконанням передопераційної біліарної декомпресії у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу, ускладненою холангітом, дозволив статистично достовірно зменшити термін лікування пацієнтів у відділенні АРІТ (4 доби (3-5  $Q_I$ - $Q_{III}$ ), проти 6 діб (4-9  $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p<0,001$  та стаціонарі (12 ліжко-днів (11-17  $Q_I$ - $Q_{III}$ ) проти 19 ліжко-днів (14-28 $Q_I$ - $Q_{III}$ ),  $p<0,001$ , знизити на 27,7% ризик розвитку антибіотикорезистентної мікрофлори жовчі ( $VP=0,61$  (95 % ДІ 0,4-0,93),  $p=0,013$ ), частоти післяопераційних ускладнень  $VP=0,42$  (95 % ДІ 0,13-0,88),  $p=0,04$ ) та ранової інфекції  $VP=0,25$  (95% ДІ 0,06-1,0),  $p=0,03$ .

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гальперин ЭИ, Ахаладзе ГГ, Ветшев ПС, Дюжева ТГ. Дифференцированный подход к применению минимально инвазивных методов лечения опухолевой механической желтухи. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(2):10-24. <https://hepato.elpub.ru/jour/article/view/505>.
2. Дронов АИ, Насташенко ИЛ. Опыт применения саморасправляющихся металлических стентов в билиарной хирургии. *Хирургия Восточная Европа*. 2019;7(1):12. <http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/1661/1> УДК 616.361-089.819.616-7.
3. Кишкун АА. Руководство по лабораторным методам диагностики: для врачей и фельдшеров, оказывающих первую мед.-санитар. помощь. ГЭОТАР-медиа, 2009: 779 с. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN5970411728.html>.
4. Методичні вказівки «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів», затверджено: Наказ МОЗ України 05.04.2007 №167 [Methodichni vkazivki «Viznachennya chutlivosti mikroorganizmiv do antibakterialnikh preparativ», zatverdzheno: Nakaz MOZ Ukraïni 05.04.2007 №167] <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0167282-07>.
5. Швець ЮП. Діагностика та корекція порушень жовчовідтоку у хворих на хронічний панкреатит. – Дис. .. канд. мед. наук. Київ: Нац. мед. ун-т імені О.О. Богомольця, 2015:210 с.
6. Adler DG, McEntire D. Current Management of Ascending Cholangitis. *Practical Gastroenterology*. 2018;29. Available from: <https://practicalgastro.com/wp-content/uploads/2019/07/Current-Management-of-Ascending-Cholangitis.pdf>.
7. Ahmed M. Acute cholangitis-an update. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2018;9(1):1. DOI: 10.4291/wjgp.v9.i1.1.
8. Ahmed O, Lee JH. Preoperative biliary drainage for pancreatic cancer. *Gastrointestinal Intervention*. 2018;7(2):67-73. DOI: 10.18528/gii180017.

9. Akashi M, Nagakawa Tsuchida A. Preoperative cholangitis is associated with increased surgical site infection following pancreaticoduodenectomy. *Journal of Hepato-Biliary Pancreatic Sciences*. 2020;27(9):640-7. DOI: 10.1002/jhbp.783.
10. Bakens M, van Rijssen B, van Woerden V, Besselink M, Boerma D, Busch O, et al. Evaluation of preoperative biliary drainage in patients undergoing pancreatoduodenectomy for suspected pancreatic or periampullary cancer. *JOP. J. Pancreas (Online)*. 2018;19(1):24-8. Available from: <https://pancreas.imedpub.com> ISSN1590-8577.
11. Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE & Duane TM. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: surgical site infection guidelines, 2016 update. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017;224(1):59-74. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.10.029.
12. Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, Hawes R, Varadarajulu S. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: A randomized trial (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2018;88:9-17. DOI:10.1016/j.gie.2018.03.012.
13. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery*. 2017;161:584-91. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014.
14. Beger HG, Rau B, Gansauge F. Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts. *World Journal of Surgery*. 2003;27(10):1075-84. DOI: 10.1007/s00268-003-7165-7.
15. Belfiori G, Crippa S, Falconi M. Long-term survivors after upfront resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: an actual 5-year analysis of disease-specific and post-recurrence survival. *Annals of Surgical Oncology*. 2021;28(13):8249-60. DOI: 10.1245/s10434-021-10401-7.
16. Bhatti ABH, Jafri RZ, Khan MK, Dar FS. Preoperative Endoscopic Biliary Stenting Before Pancreaticoduodenectomy: Does Timing Matter? *Surgical Innovation*. 2021;28(5):567-572. DOI: 10.1177/1553350620975887.

17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
18. Cardoso F, Kyriakides S, Sennaro L, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2019;30(8):1194-220. DOI:10.1093/annonc/mdz173.
19. Celotti A, Solaini L, Montori G, Coccolini F, Tognali D, Baiocchi G. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology.* 2017;43(9):1628-35. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.04.001.
20. Cho JH, Yoon YS, Kim EJ, Kim YS, Cho JY, Han HS. A multicenter prospective randomized controlled trial for preoperative biliary drainage with uncovered metal versus plastic stents for resectable periampullary cancer. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences.* 2020;27(10), 690-699. DOI: 10.1002/jhbp.811.
21. Christeven R, Frandy F, Andersen A. Acute Cholangitis: An Update in Management Based on Severity Assessment. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy.* 2018;19(3):170-7. DOI:10.24871/1932018170-177.
22. Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, Petrone MC, Muffatti F, Renzi C, Arcidiacono PG. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2016;42(9):1278-85. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.001.
23. Darnell EP, Wang TJ, Lumish MA, Hernandez-Barco YG, Weniger M, Casey B.W, Krishnan K. Preoperative cholangitis is an independent risk factor for mortality in patients after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *The American Journal of Surgery.* 2021;221(1):134-40. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.025.

24. Devakonda A, George L, Raoof S, Esan A, Saleh A, Bernstein LH. Transthyretin as a marker to predict outcome in critically ill patients. *Clinical biochemistry*. 2008;41(14-15):1126-30. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.06.016.
25. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of Surgical Complications. *Ann. Surg.* 2004;240(2):205-13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
26. Dindo D, Dermartines N, Clavin P. Classification of Surgical Complications. *Ann. Surg.* 2004;240(2):205-13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
27. Doi A, Morimoto T, Iwata K. Shorter duration of antibiotic treatment for acute bacteraemic cholangitis with successful biliary drainage: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(11):1184-9. DOI:10.1016/j.cmi.2018.01.021.
28. Dolejs S, Zarzaur BL, Zyromski NJ, Pitt HA, Riall TS, Hall BL, Behrman SW. Does hyperbilirubinemia contribute to adverse patient outcomes following pancreaticoduodenectomy? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017;21(4):647-56. DOI: 10.1007/s11605-017-3381-6.
29. Donelli MG, Zucchetti M, Munzone E, D'Incalci M, Crosignani A. Pharmacokinetics of anticancer agents in patients with impaired liver function. *Eur. J. Cancer*. 1998;34:33-46. DOI: 10.1016/s0959-8049(97)00340-7.
30. Endo Y, Noda H, Watanabe F, Kakizawa N, Fukui T, Kato T, Rikiyama T. Bridge of preoperative biliary drainage is a useful management for patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Pancreatology*. 2019;19(5):775-80. DOI:10.1016/j.pan.2019.06.013.
31. Fedorenko Z, Soumkina O, Gorokh Ye, Goulak L, Koutsenko L, Ryzhov A. Rak v Ukraini, 2018-2019 [Cancer in Ukraine 2020-2021]. *Biuletin Natsionalnoho kantser-reiestru – Bulletin of the National Cancer-Register*, 23 [in Ukrainian]. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_23/index\\_e.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index_e.htm).
32. Furukawa K., Shiba H., Yanaga K. Negative impact of preoperative endoscopic biliary drainage on prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy. *Anticancer Research*. 2015;35(9):5079-83. DOI: 10.3389/fonc.2020.575316.



33. Gavazzi F, Ridolfi C, Capretti G, Angiolini MR, Morelli P, Casari E, Zerbi A. Role of preoperative biliary stents, bile contamination and antibiotic prophylaxis in surgical site infections after pancreaticoduodenectomy. *BMC Gastroenterology*. 2016;16(1): 1-11. DOI: 10.1186/s12876-016-0460-1.
34. Gholami S, Brennan MF. Preoperative Stenting for Benign and Malignant Periapillary Diseases: Unnecessary if Not Harmful. *Surgical Clinics*. 2018;98(1):37-47. DOI: 10.1016/j.suc.2017.09.005.
35. Gonzalez-Huix F, Vazquez-Sequeiros E, Baron TH, Pérez-Miranda M, Sánchez-Yagüe A, Gornals J, Albillos A. Evaluation of the short-and long-term effectiveness and safety of fully covered self-expandable metal stents for drainage of pancreatic fluid collections: results of a Spanish nationwide registry. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016;84(3):450-7. DOI: 10.1016/j.gie.2016.02.044.
36. Haapamäki C, Seppänen H, Udd M, Juuti A, Halttunen J, Kiviluoto T, Kylänpää L. Preoperative biliary decompression preceding pancreaticoduodenectomy with plastic or self-expandable metallic stent. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2015;104(2):79-85. DOI: 10.1177/1457496914543975.
37. Haney V, Maman S, Prozesky J, Bezinover D, & Karamchandani K. Improving intraoperative administration of surgical antimicrobial prophylaxis: a quality improvement report. *BMJ Open Quality*. 2020;9(3):e001042. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-001042.
38. Harriman S, Rodych N, Hayes P, Moser MA. The C-reactive protein-to-prealbumin ratio predicts fistula closure. *The American Journal of Surgery*. 2011;202(2):175-8. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.06.021.
39. Hentzen JE, Smit MA, Bruins MJ, Rupert CG, Schreinemakers J, Ruijs GJ, Patijn GA. Efficacy of Pre-Operative Antimicrobial Prophylaxis in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy: A Multi-Center Retrospective Analysis. *Surgical Infections*. 2018;19(6):608-13. DOI: 10.1089/sur.2018.068.
40. Huang X, Liang B, Zhao XQ, Zhang FB, Wang XT, Dong JH. The effects of different preoperative biliary drainage methods on complications following

pancreaticoduodenectomy. *Medicine*. 2015;94(14):e723.

DOI: 10.1097/MD.0000000000000723.

41. Iskandar ME, Wayne MG, Steele JG, Cooperman AM. A tale of 2 techniques: preoperative biliary drainage and routine surgical drainage with pancreaticoduodenectomy. *Surgical Clinics*. 2018;98(1):49-55.

DOI: 10.1016/j.suc.2017.09.004.

42. Itoyama R, Okabe H, Nakao Y, Yusa T, Nakagawa S, Imai K, Baba H. The pivotal predictor of severe postoperative complications of pancreatoduodenectomy: complex links of bacterial contamination from preoperative biliary drainage. *Surgery Today*. 2020:1-7. DOI: 10.1007/s00595-020-02061-z.

43. Kagedan DJ, Mosko JD, Dixon ME, Karanicolas PJ, Wei AC, Goyert N, Coburn NG. Changes in preoperative endoscopic and percutaneous bile drainage in patients with periampullary cancer undergoing pancreaticoduodenectomy in Ontario: effect on clinical practice of a randomized trial. *Current Oncology*. 2018;25(5):e430. DOI: 10.3747/co.25.4007.

44. Kaneko T, Imaizumi H, Kida M, Miyata E, Yamauchi H, Okuwaki K, Koizumi W. Influence of cholangitis after preoperative endoscopic biliary drainage on postoperative pancreatic fistula in patients with middle and lower malignant biliary strictures. *Digestive Endoscopy*. 2018;30(1):90-7. DOI: 10.1111/den.12894.

45. Kardosh A, Lichtensztajn DY, Clarke CA. Long-term survivors of pancreatic cancer: a California population-based study. *Pancreas*. 2018;47(8):958. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001133.

46. Kawamura S, Karasawa Y, Toda N, Nakai Y, Shibata C, Kurokawa K, Kondo M. Impact of the Sensitivity to Empiric Antibiotics on Clinical Outcomes after Biliary Drainage for Acute Cholangitis. *Gut and Liver*. 2020;14(6):842-9. DOI: 10.5009/gnl19248.

47. Khashab MA, Valeshabad AK, Afghani E et al . A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. *Dig. Dis. Sci*. 2015;60:557-65. DOI: 10.1007/s10620-014-3300-6.

48. Khilnani GC, Zirpe K, Hadda V, Mehta Y, Madan K, Kulkarni A, Bhattacharya P. Guidelines for Antibiotic publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2019;23(Suppl 1):S1. DOI: 10.1016/j.suc.2017.09.005.
49. Kitahata Y, Kawai M, Tani M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, Yamaue H. Preoperative cholangitis during biliary drainage increases the incidence of postoperative severe complications after pancreaticoduodenectomy. *The American Journal of Surgery*. 2014;208(1):1-10. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.021.
50. Kosar N, Tosun M, Polat ÇETİN, Kahraman A, Arikan Y. Hepatocyte apoptotic index and p53 expression in obstructive jaundice rats. *Bratislava Medical Journal-Bratislavske Lekarske Listy*. 2014;115(6). DOI: 10.4149/bll\_2014\_069.
51. Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer, M, & Dejong CH. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clinical Nutrition*. 2012;31(6):817-30. DOI:10.1007/s00268-012-1771-1.
52. Le Bian AZ, Fuks D, Dalla Valle R, Cesaretti M, Violi V, Costi R. Effectiveness and risk of biliary drainage prior to pancreatoduodenectomy: review of current status. *Surgery today*. 2018;48(4):371-9. DOI: 10.1007/s00595-017-1568-9
53. Lee H, Han Y, Kim JR. Preoperative biliary drainage adversely affects surgical outcomes in periampullary cancer: a retrospective and propensity score-matched analysis. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25:206–13. DOI:10.1002/jhbp.529.
54. Lee HW, Moon JH, Lee YN, Chung JC, Lee TH, Choi MH, Park SH. Modified non flared fully covered self-expandable metal stent versus plastic stent for preoperative biliary drainage in patients with resectable malignant biliary obstruction. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019;34(9):1590-6. DOI: 10.1111/jgh.14600.
55. Lee PJ, Podugu A, Wu D, Lee AC, Stevens T, Windsor JA. Preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *HPB*. 2018;20(6):477-86. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.12.007.
56. Lermite E, Sommacale D, Piardi T, Arnaud JP, Sauvanet A, DejongCH, & Pessaux P. Complications after pancreatic resection: diagnosis, prevention and

management. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2013;37(3):230-9. DOI:10.1016/j.clinre.2013.01.003.

57. Li JD, Diao YK, Li J, Wu H, Sun LY, Gu WM, Yang T. Association between preoperative prealbumin level and postoperative mortality and morbidity after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: A multicenter study from a HBV-endemic area. *The American Journal of Surgery*. 2021;221(5):1024-32. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.08.036.

58. Lin H, Lin B, Lin J. Cortisol and C-reactive protein/prealbumin ratio for evaluating prognosis in elderly patients with sepsis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;13(8):6136-41. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104370.

59. Liu P, Lin H, Chen Y, Wu YS, Tang M, Liu C. Comparison of metal and plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable and borderline resectable periampullary cancer: a meta-analysis and system review. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2018;28(9):1074-1082. DOI: 10.1089/lap.2018.0029.

60. Macías N, Sayagués JM, Muñoz-Bellvis L. Histologic tumor grade and preoperative biliary drainage are the unique independent prognostic factors of survival in pancreatic ductal adenocarcinoma patients after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2018;52(2):e11-e17. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000793.

61. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Paterson DL. Multidrug resistant, extensively drug resistant and pandrug resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(3):268-81. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.

62. Melloul E, Lassen K, Roulin D, Grass F, Perinel J, Adham M, Scott MJ. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World Journal of Surgery*. 2020:1-29. DOI: 10.1007/s00268-020-05462-w.

63. Mise Y, Vauthey JN, Zimmitti G, Parker NH, Conrad C, Aloia TA, Katz MH. 90-day postoperative mortality is a legitimate measure of hepatopancreatobiliary surgical quality. *Annals of Surgery*. 2015;262(6):1071. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001048.

64. Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World Journal of Surgical Oncology*. 2016;14(1):1-11. DOI: 10.1186/s12957-016-0933-2.
65. Muessle B, Hempel S, Kahlert C, Distler M, Weitz J, Welsch T. Prognostic impact of bacterobilia on morbidity and postoperative management after pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgery*. 2018;42(9):2951-62. DOI: 10.1007/s00268-018-4546-5.
66. Nagino M, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Sasaki R, Hamajima N. Logistic regression and discriminant analysis of hepatic failure after liver resection for carcinoma of the biliary tract. *World J. Surg.* 1993;17:250-5. DOI: 10.1007/BF01658937.
67. Nehme F, Lee, JH. Preoperative biliary drainage for pancreatic cancer. *Digestive Endoscopy*. 2022;34(3):428-38. DOI: 10.1111/den.14081.
68. Ng ZQ, Suthanathan AE, Rao S. Effect of preoperative biliary stenting on post-operative infectious complications in pancreaticoduodenectomy. *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2017;21(4):212-6. DOI: 10.14701/ahbps.2017.21.4.212.
69. Olsson G, Frozanpor F, Lundell L, Enochsson L, Ansorge C, Del Chiaro M, Arnelo U. Preoperative biliary drainage by plastic or self-expandable metal stents in patients with periampullary tumors: results of a randomized clinical study. *Endoscopy International Open*. 2017;5(9): E798-E808. DOI: 10.1055/s-0043-110565.
70. Paiella S, De Pastena M, Salvia R. Unmet needs in preoperative biliary stenting for patient candidates for pancreaticoduodenectomy: a viewpoint. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2019;8(4):426-7. DOI: 10.21037/hbsn.2019.02.07.
71. Paudyal S, Armstrong JS, Giles KL, Payton ME, Opit GP, Limaje A. Categories of resistance to sugarcane aphid (Hemiptera: Aphididae) among sorghum genotypes. *Journal of Economic Entomology*. 2019;112(4):1932-40. DOI: 10.1093/jee/toz077.
72. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2018;17(1):17-21. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008.

73. Petrova E, Lapshyn H, Bausch D, D'Haese J, Werner J, Klier T. Risk stratification for postoperative pancreatic fistula using the pancreatic surgery registry StuDoQ Pancreas of the German Society for General and Visceral Surgery. *Pancreatology*. 2019;19(1):17-25. DOI: 10.1016/j.pan.2018.11.008.
74. Pokharel N, Katwal G, Adhikari SK. Comparison of preoperative Nutritional Risk Index and Body Mass Index for predicting immediate postoperative outcomes following major gastrointestinal surgery: Cohort-study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2019;48:53-8. DOI: 10.1016/j.amsu.2019.10.011.
75. Reuken PA, Torres D, Baier M, Löffler B, Lübbert C, Lippmann N, Bruns T. Risk factors for multi-drug resistant pathogens and failure of empiric first-line therapy in acute cholangitis. *PloS One*. 2017;12(1):e0169900. DOI: 10.1371/journal.pone.0169900.
76. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma—evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2018;15:95-111. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.157.
77. Ruan HQ, Liao GL, Peng P, Liu SQ, Wu CL, Qin JF, Huang JA. Microbial Profiles and Risk Factors of Preexisting Biliary Infection in Patients with Therapeutic Endoscopy. *Gastroenterology research and practice*. 2019;2019:1527328. DOI:10.1155/2019/1527328.
78. Rustgi SD, Amin S, Lucas AL. Preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography is not associated with increased pancreatic cancer mortality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(8):1580-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.056.
79. Sahora K, Morales Oyarvide V, Ferrone C, Fong ZV, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernández del Castillo C. Preoperative biliary drainage does not increase major complications in pancreaticoduodenectomy: a large single center experience from the Massachusetts General Hospital. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2016;23(3):181-7. DOI: 10.1002/jhbp.322.
80. Salvetti DJ, Tempel ZJ, Goldschmidt E, Colwell NA, Angriman F, Panczykowski DM, Okonkwo DO. Low preoperative serum prealbumin levels and the

postoperative surgical site infection risk in elective spine surgery: a consecutive series. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2018;29(5):549-52. DOI: 10.3171/2018.3.SPINE171183.

81. Sandini M, Honselmann KC, Birnbaum DJ, Gavazzi F, Chirica M, Wellner U, Cereda M. Preoperative biliary stenting and major morbidity after pancreatoduodenectomy: does elapsed time matter? The Fragerita Study Group. *Annals of Surgery*. 2018;268(5):808-14. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002838.

82. Santos MC, Cunha Cravo M. Preoperative biliary drainage in patients performing pancreaticoduodenectomy: guidelines and real-life practice. *Acta Gastroenterologica Belgica*. 2019;82(3):389-95. PMID:31566326.

83. Sauvanet A, Boher JM, Paye F, Bachellier P, Cuhna AS, Le Treut YP, of Surgery, T. F. A. Severe jaundice increases early severe morbidity and decreases long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;221(2):380-9. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.058.

84. Saxena P, Kumbhari V, Zein ME, Khashab MA. Preoperative biliary drainage. *Digestive Endoscopy*. 2015;27(2):265-77. DOI: 10.1111/den.12394.

85. Scheufele F, Aichinger L, Jäger C, Demir IE, Schorn S, Sargut M, Ceyhan GO. Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with periampullary cancer. *British Journal of Surgery*. 2017;104(2):e182-e8. DOI: 10.1002/bjs.10450.

86. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, Sargut M, Tieftrunk E, Calavrezos L, Ceyhan GO. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery*. 2017;161(4):939-50. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.001.

87. Seo DW, Sherman S, Dua KS, Slivka A, Roy A, Costamagna G, Isayama H. Covered and uncovered biliary metal stents provide similar relief of biliary obstruction during neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a randomized trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;90(4):602-12. DOI: 10.1016/j.gie.2019.06.032.

88. Shaib Y, Rahal MA, Rammal. Preoperative biliary drainage for malignant biliary obstruction: results from a national database. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2017;24(11):637-42. DOI: 10.1002/jhbp.505.
89. Shen Z, Zhang J, Zhao. Preoperative biliary drainage of severely obstructive jaundiced patients decreases overall postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: a retrospective and propensity score-matched analysis. *Pancreatology*. 2020;20(3):529-36. DOI: 10.1016/j.pan.2020.02.002.
90. Shin SH, Han IW, Heo JS. Optimal timing of pancreaticoduodenectomy following preoperative biliary drainage considering major morbidity and postoperative survival. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2019;26(10):449-58. DOI: 10.1002/jhbp.652.
91. Sodeman T, Bronk SF, Roberts PJ, Miyoshi H, Gores GJ. Bile salts mediate hepatocyte apoptosis by increasing cell surface trafficking of Fas. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol*. 2000;278:G 992–G999. DOI: 10.1152/ajpgi.2000.278.6.G992.
92. Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, de Lastours V. Acute cholangitis: Diagnosis and management. *Journal of Visceral Surgery*. 2019;156(6):515-25. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2019.05.007.
93. Song TJ, Lee JH, Lee SS, Jang JW, Kim JW, Ok TJ, Kim MH. Metal versus plastic stents for drainage of malignant biliary obstruction before primary surgical resection. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016;84(5):814-21. DOI: 10.1016/j.gie.2016.04.018.
94. Stecca T, Nistri C, Pauletti B, Greco A, Di Giacomo A, Caratozzolo E, Massani M. Bacteriobilia resistance to antibiotic prophylaxis increases morbidity after pancreaticoduodenectomy: a monocentric retrospective study of 128 patients. *Updates in Surgery*. 2020;1-8. DOI: 10.1007/s13304-020-00772-z.
95. Sugiyama H, Tsuyuguchi T, Sakai Y, Nisikawa T, Miyazaki M, Yokosuka O. Preoperative drainage for distal biliary obstruction: endoscopic stenting or nasobiliary drainage? *Hepato-gastroenterology*. 2013;60(122):231-4. DOI: 10.4254/wjh.v7.i18.2171.
96. Sulaymanov SU, Yusupalieva DB, Tilavova YM. Differentiated approach to the treatment of patients with acute cholangitis. 2019. Available from:



<https://scientificpublication.ru/images/PDF/2019/55/Questions-of-science-and-education-9-55.pdf#page=74>.

97. Sulzer JK, Ocuin LM. Cholangitis: causes, diagnosis, and management. *Surgical Clinics*. 2019;99(2):175-84. DOI: 10.1016/j.suc.2018.11.002.

98. Tanaka K, Nakamura T, Imai S, Kushiya H, Miyasaka D, Nakanishi Y, Shichinohe T. The use of broad-spectrum antibiotics reduces the incidence of surgical site infection after pancreatoduodenectomy. *Surgery Today*. 2018;48(9):825-34. DOI: 10.1007/s00595-018-1658-3.

99. Tchambaz L, Schlatter C, Jakob M, Krâhenbûh, A, Wolf P, Krahenbuhl S. Dose adaptation of antineoplastic drugs in patients with liver disease. *Drug Safety*. 2006;29(6): 509-522. DOI: 10.2165/00002018-200629060-00004.

100. Tokyo Guidelines recommendation, 2018. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhbp.512/full>.

101. Tol JAMG, Van Hooft JE, Timmer R, Kubben FJGM, van der Harst E, De Hingh IHJT, Bruno MJ. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. *Gut*. 2016;65(12):1981-7. DOI:10.1136/gutjnl-2014-308762.

102. Uemura K, Murakami Yamaue H. Impact of preoperative biliary drainage on long-term survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: a multicenter observational study. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(3):1238-46. DOI: 10.1245/s10434-015-4618-9.

103. Umeda J, Itoi T. Current status of preoperative biliary drainage. *Journal of Gastroenterology*. 2015;50(9):940-54. DOI: 10.1007/s00535-015-1096-6.

104. US Cancer Statistics Working Group. US cancer statistics data visualizations tool, based on November 2017 submission data (1999-2015). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute. 2018. <https://www.cdc.gov/cancer/uscs/dataviz/index.htm>.

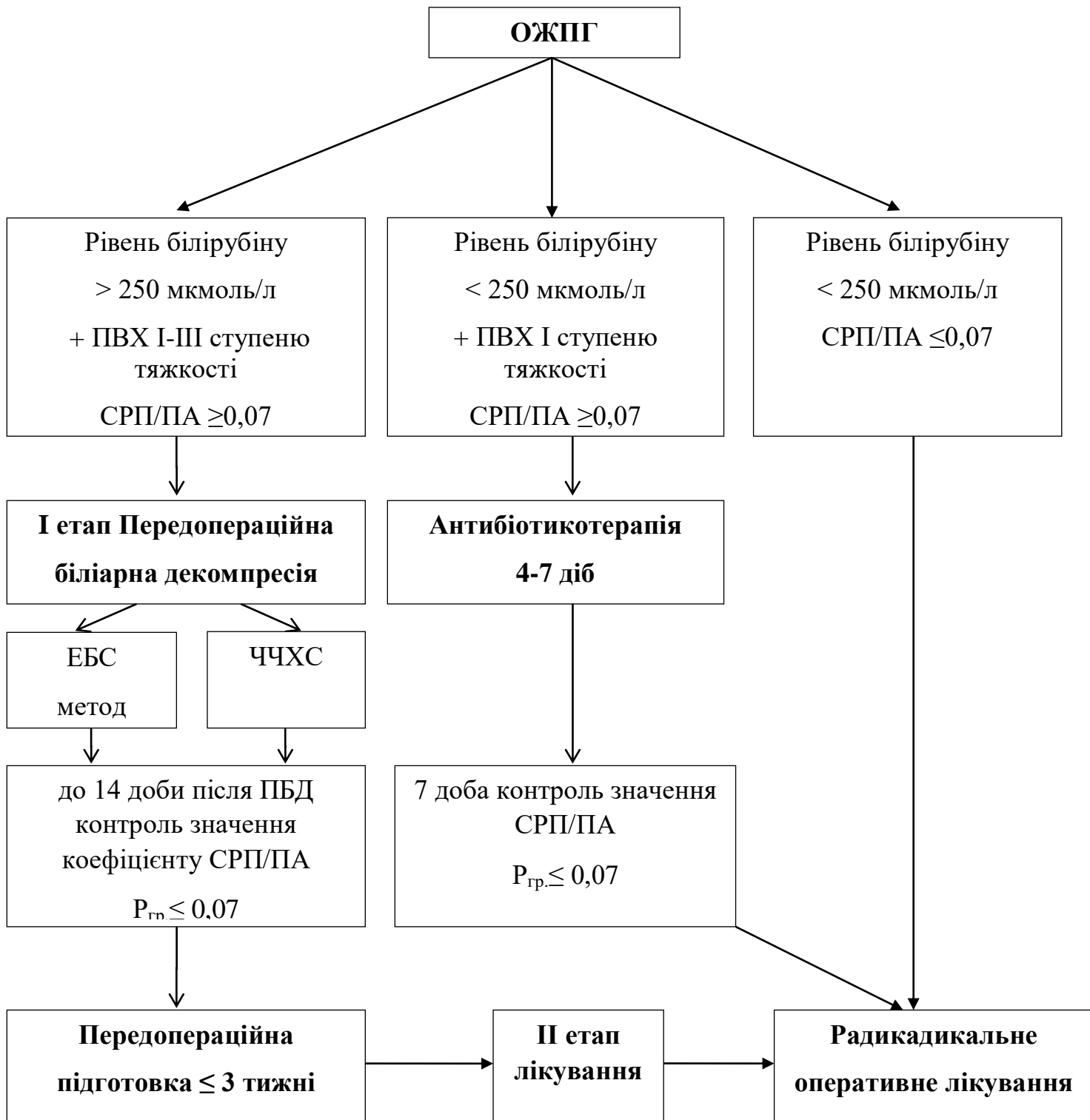
105. Vallance AE, Young AL, Macutkiewicz C, Roberts KJ, Smith AM. Calculating the risk of a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a systematic review. *Hpb*. 2015;17(11):1040-8. DOI:10.1111/hpb.12503.

106. Wang K, Zhu J, Xing L, Wang Y, Jin Z, Li Z. Assessment of efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage: A systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:1218-27. DOI:10.1016/j.gie.2015.10.033.
107. Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis. *Cell Death & Disease.* 2014;5(1):e996. DOI: 10.1038/cddis.2013.499.
108. Wang K. Molecular mechanisms of liver injury: apoptosis or necrosis. *Experimental and Toxicologic Pathology.* 2014;66(8):351-6. DOI: 10.1016/j.etp.2014.04.004.
109. Wang L, Lin N, Xin F., Ke Q, Zeng Y, Liu J. A systematic review of the comparison of the incidence of seeding metastasis between endoscopic biliary drainage and percutaneous transhepatic biliary drainage for resectable malignant biliary obstruction. *World Journal of Surgical Oncology.* 2019;17(1):116. DOI: 10.1186/s12957-019-1656-y.
110. Wang W, Ren D, Wang CS, Li T, Yao HC. High sensitivity C-reactive protein to prealbumin ratio measurement as a marker of the prognosis in acute coronary syndrome. *Scientific Reports.* 2019;9(1):1-7. DOI: 10.1038/s41598-019-48189-y.
111. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2007;142:761-8. DOI: 10.1016/j.surg.2007.05.005.
112. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery.* 2007;142:20-5. DOI: 10.1016/j.surg.2007.02.001.
113. Windisch O, Frossard JL, Schiffer E, Harbarth S, Morel P, Bühler L. Microbiologic Changes Induced by Biliary Drainage Require Adapted Antibiotic Prophylaxis during Duodenopancreatectomy. *Surgical Infections.* 2019;20(8):677-82. DOI: 10.1089/sur.2019.088.
114. Wu PS, Chuang C, Wu PF, Lin YT, Wang FD. Anaerobic coverage as definitive therapy does not affect clinical outcomes in community-onset bacteremic biliary tract infection without anaerobic bacteremia. *BMC infectious diseases.* 2018;18(1):277. DOI: 10.1186/s12879-018-3184-8.

115. Xie Q, Zhou Y, Xu Z, Yang Y, Kuang D, You H, Ding F. The ratio of CRP to prealbumin levels predict mortality in patients with hospital-acquired acute kidney injury. *BMC nephrology*. 2011;12(1):1-8. DOI: 10.1186/1471-2369-12-30.
116. Xing TJ. Clinical classification of liver failure: consensus, contradictions and new recommendations. *Journal of Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;1(2). DOI: 10.21767/2575-7733.1000016.
117. Yan K, Tian J, Xu J, Fu Y, Zhang H, Song J. The value of preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta analysis of 10 years' literatures. *Internatuinal Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;11(4):3462-72. <https://www.ijcem.com/ISSN:1940-5901/IJCEM0058480>.
118. Yu H, Yuanyuan S, Guo Z, Xing W, Si T, Guo X, Liu F. Multifactorial analysis of biliary infection after percutaneous transhepatic biliary drainage treatment of malignant biliary obstruction. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2018;14(7):1503. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT\_256\_18.
119. Zhang W, Che X. Comparison of effect between nasobiliary drainage and biliary stenting in malignant biliary obstruction: a systematic review and updated meta-analysis. *World journal of surgical oncology*. 2020;18:1-10. DOI: 10.1186/s12957-020-01848-1.

## ДОДАТОК А

### АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ОЖПГ, УСКЛАДНЕНОЮ ПВХ



**ДОДАТОК Б**  
**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧКИ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці,*

*в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Левченко ЛВ. Обтураційна жовтяниця пухлинного генезу, ускладнена холангітом. Сучасні підходи до лікування. Клінічна хірургія. 2020;87(7-8):63-9. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.7-8.63. *(Особистий внесок- аналіз літературних джерел та організації дослідження, написання статті, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку.)*

2. Дронов ОІ, Ковальська ІО, Насташенко ІЛ, Левченко ЛВ, Щигель ІА, Онищенко МО, Малиш АО. Оцінка характеру мікробної флори на етапах лікування у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу. Медична наука України. 2021;17(4):41-55. DOI: 10.32345/2664-4738.4.2021.07. *(Особистий внесок- провела збір матеріалу, проаналізувала та узагальнила результати, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку.)*

3. Дронов ОІ, Ковальська ІО, Насташенко ІЛ, Кондратюк ТО, Левченко ЛВ. Експериментальне дослідження особливостей впливу препарату сорбційної дії діоксиду кремнію на збудників холангіту. Клінічна хірургія. 2021;88(3-4):80-6. DOI: 10.26799/2522-1396.2021.3-4.80. *(Особистий внесок- брала участь проведенні експерименту, обробці матеріалів, оцінці результатів дослідження, написанні статті, підготувала матеріал до друку.)*

4. Levchenko L, Dronov O. C-Reactive protein / prealbumin coefficient, as a new marker in diagnosis and monitoring of the treatment efficacy in patients with malignant obstructive jaundice, complicated by ascending cholangitis. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2022;1(128):19-27. DOI:10.32345/USMYJ.1(128).2022.19-27. *(Особистий внесок- сформулювала концепцію та дизайн дослідження, провела збір та статистичний аналіз, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку.)*

5. Dronov A, Zemskov S, Levchenko L, Rozhkova V, Prytkov F. Factors influencing recovery after pancreatoduodenectomy: unicenter experience. Georgian Medical News\*. 2019;10(295):17-20. *(Особистий внесок- провела збір матеріалу,*

*проаналізувала та узагальнила результати, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку.)*

6. Дронов АИ, Ковальская ИА, Земсков СВ, Бакунец ПП, Бакунец ЮП, Левченко ЛВ, Прытков ФО, Онищенко МА, Малыш АА. Оценка факторов риска неблагоприятных результатов лечения и их влияние на выживаемость у пациентов с резектабельными опухолями панкреатобилиарной зоны, осложненными обтурационной желтухой. Хирургия. Восточная Европа\*. 2022;11(1):116-34. DOI: 10.34883/PI.2022.11.1.010. *(Особистий внесок- сформулювала концепцію та дизайн дослідження, провела збір та статистичний аналіз даних, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку.)*

7. Dronov O, Kovalska I, Horlach A, Levchenko L, Shchyhel I. Case study: Major duodenal papilla cancer complicated by acute paracancerous necrotizing pancreatitis. Wiadomości Lekarskie\*. 2022;LXXV,4(2):1039-42. DOI: 10.36740/WLek20220420122. *(Особистий внесок- брала участь у зборі та аналізі матеріалу, написанні статті.)*

8. Дронов ОІ, Левченко ЛВ. Передопераційна біліарна декомпресія у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу, ускладненою холангітом, та її вплив на розвиток післяопераційних ускладнень. Клінічна хірургія. 2021;88(9-10):3-10. DOI:10.26779/2522-1396.2021.9-10.03. *(Особистий внесок- брала участь у зборі та аналізі даних, статистичному опрацюванні матеріалів, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку.)*

9. Дронов АИ, Насташенко ИЛ, Бакунец ЮП, Бакунец ПП, Левченко ЛВ. Проблемные вопросы эндоскопического билиарного стентирования. Клінічна хірургія. 2019;86(7):13-7. DOI:10.26779/2522-1396.2019.07.13. *(Особистий внесок- брала участь зборі та аналізі даних.)*

10. Дронов АИ, Насташенко ИЛ, Ковальская ИА, Бакунец ЮП, Левченко ЛВ\*. Эндобилиарное стентирование при билиарной обструкции, осложненной холангитом. Хирургия. Восточная Европа, 2020;9(4):344-50. DOI:10.34833/PI.2020.9.4.016. *(Особистий внесок- брала участь у зборі та аналізі даних, написанні статті.)*

\* Фахове видання, яке включене до міжнародних наукометричних баз даних Scopus

*Наукові праці,*

*які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

11. Dronov O, Kovalska I, Nastashenko I, Levchenko L. Ascending cholangitis in patients with malignant obstructive jaundice is associated with biliary tree compression. In: 53<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Pancreatic Club; 2021 Jun 9-11; Verona-Italy.

12. Dronov O, Kovalska I, Bakunets P, Bakunets Y, Levchenko L, Prytkov F, Malysh A. The impact of preoperative biliary drainage on postoperative survival in patients with malignant obstructive jaundice. In: 41<sup>st</sup> Annual Meeting German Pancreas Club; 2022 February 10-12; Lübeck-Germany.

13. Dronov O, Kovalska I, Zemskov S, Horlach A, Bakunets Y, Bakunets P, Levchenko L, Onyshchenko M, Yurkin D. Preoperative biliary drainage in patients with malignant obstructive jaundice complicated by cholangitis and its impact on the development of postoperative complications». 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Pancreatic Club; 2022 Jun 22-25; Kyiv-Ukraine.

**ДОДАТОК В**  
**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

- «Ascending cholangitis in patients with malignant obstructive jaundice is associated with biliary tree compression». 53<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Pancreatic Club; 2021 Jun 9-11; Verona-Italy – постерна доповідь.
- «The impact of preoperative biliary drainage on postoperative survival in patients with malignant obstructive jaundice». 41<sup>st</sup> Annual Meeting German Pancreas Club; 2022 February 10-12; Lübeck-Germany – постерна доповідь.
- «Preoperative biliary drainage in patients with malignant obstructive jaundice complicated by cholangitis and its impact on the development of postoperative complications». 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Pancreatic Club; 2022 Jun 22-25; Kyiv-Ukraine – постерна доповідь.