ПРОБЛЕМИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ

Klinichna khirurhiia. 2021 September/October; 88(9-10):3-10.
DOI: 10.26779/2522-1396.2021.9-10.03

Передопераційна біліарна декомпресія у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу, ускладненою холангітом, та її вплив на розвиток післяопераційних ускладнень

О. І. Дронов, Л. В. Левченко
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Preoperative biliary decompression in patients, suffering tumorogenic obturation jaundice, complicated by cholangitis, and its impact on development of postoperative complications

O. I. Dronov, L. V. Levchenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv

Реферат

Мета. Оцінити вплив передопераційної біліарної декомпресії у пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу, ускладненою передопераційним висхідним холангітом, на розвиток післяопераційних ускладнень.

Матеріали і методи. Проведено одноцентрове ретроспективне дослідження результатів лікування 136 пацієнтів з обтураційною жовтяницею пухлинного генезу. У 84 пацієнтів виконано передопераційну біліарну декомпресію (1–ша група). У 52 пацієнтів передопераційну біліарну декомпресію не виконували (2–га група). У всіх пацієнтів 1–ї групи діагностовано передопераційний висхідний холангіт: у 48 (57,1%) – I ступеня тяжкості, у 36 (42,9%) –II ступеня тяжкості. У 21 (40,4%) пацієнта 2–ї групи виявлено передопераційний висхідний холангіт I ступеня тяжкості.

Результати. Виконання передопераційної біліарної декомпресії не погіршувало післяопераційні результати, ураховуючи загальну структуру післяопераційних ускладнень (p=0,07), проте впливало на розвиток ранової інфекції (p=0,01). Додатковими факторами визначено передопераційний висхідний холангіт I ступеня (p=0,007) і II ступеня (p=0,001) тяжкості; гіпербілірубінемію понад 250 мкмоль/л (p= 0,03); відтермінування оперативного лікування більш як на 3 тижні після передопераційної біліарної декомпресії (p= 0,02); наявність антибіотикорезистентної мікрофлори на момент передопераційної біліарної декомпресії (p=0,009) та на момент операції (p=0,002).

Висновки. Виконання передопераційної біліарної декомпресії підвищує ризик розвитку ранової інфекції, але не є чинником погіршення післяопераційного прогнозу, враховуючи загальну структуру післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: обтураційна жовтяниця; передопераційна біліарна декомпресія; висхідний холангіт; післяопераційні ускладнення; гіпербілірубінемія; антибіотикорезистентність.

Abstract

Objective. To estimate the impact of preoperative biliary decompression inpatients, suffering tumorogenic obturation jaundice, complicated by ascending cholangitis, on development of postoperative complications.

Materials and methods. The one–centre retrospective investigation of the treatment results was conducted in 136 patients, suffering tumorogenic obturation jaundice. In 84 patients preoperative biliary decompression was done (Group I). In 52 patients preoperative biliary decompression was not performed (Group II).In all the Group I patients an ascending preoperative cholangitis was diagnosed: in 48 (57.1%) –of the I degree severity, in 36 (42.9%) – of the II degree of severity. In 21 (40.4%) patients of Group II preoperative ascending cholangitis I degree of severity was revealed.

Results. Performance of preoperative biliary decompression did not worsen postoperative results, taking into account the postoperative complications structure (p=0.07), but influenced the wound infection development (p=0.01). Additional factors were determined: preoperative ascending cholangitis of I degree (p=0.007) and II degree (p=0.001) of severity; hyperbilirubinemia over 250 mcmol/l (p= 0.03); delay in operative treatment more than by 3 weeks after preoperative biliary decompression (p= 0.02); presence of the antibioticoresistant microflora in a time of preoperative biliary decompression (p=0.009) and at the operation time (p=0.002).

Conclusion. Performance of preoperative biliary decompression raises the risk for the wound infection development, but is not the cause for postoperative prognosis worsening, taking into account the postoperative complications structure.

Key words: obturation jaundice; preoperative biliary decompression; ascending cholangitis; postoperative complications; hyperbilirubinemia; antibioticoresistence.

Панкреатодуоденальна резекція залишається одним із важливих та складних методів оперативного лікування пухлин панкреатобіліарної зони. Використання досвіду лікування профільних центрів підвищує безпеку даних операцій, проте частка негативних результатів, що впливають на якість життя пацієнта, все ще залишається високою та за даними літературних оглядів становить 10 – 50% [1 – 4]. Серед основних причин незадовільних післяопераційних результатів виділяють розвиток тяжкої обтураційної жовтяниці (ОЖ) та передопераційного висхідного холангіту (ПОВХ). З огляду на патофізіологічні зміни, передопераційна біліарна декомпресія (ПОБД), що досягається ендобіліарним стентуванням (ЕБС) чи черезшкірною черезпечінковою холангіостомією (ЧЧХС), необхідна для відновлення функціонування клітин печінки, але її доцільність досі викликає суперечки, що пов'язано з ризиком бактеріальної контамінації жовчних шляхів та інфекційних ускладнень в післяопераційному періоді [5 – 9].

Мета дослідження: оцінити вплив ПОБД у пацієнтів з ОЖ пухлинного генезу, ускладненою ПОВХ, на розвиток післяопераційних ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

Проведено одноцентрове ретроспективне дослідження результатів лікування 136 пацієнтів з ОЖ пухлинного генезу (ОЖПГ) на клінічній базі кафедри загальної хірургії №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця в період 2016 – 2021рр.

Кінцеві точки дослідження: виявити фактори, що сприяють виникненню ПОВХ, оцінити його роль у розвитку післяопераційних ускладнень, визначити характер ускладнень та додаткові предиктори погіршення перебігу післяопераційного періоду.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: ОЖПГ, морфологічна верифікація первинної пухлини панкреатобіліарної зони; її резектабельність; вік пацієнтів старше 18 років; згода пацієнта на участь у дослідженні та подальшому амбулаторному моніторингу. Критерії невключення: 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; клас V – VI ризику оперативних втручань за класифікацією Американського товариства анестезіологів (American Society of Anestesiologists – ASA), IV клінічна група онкологічних пацієнтів; наявність гострої хірургічної патології, непов'язаної з основним захворюванням; декомпенсована коморбідна патологія. Критерії виключення пацієнтів із дослідження: відмова пацієнта від діагностики та лікування на будь–якому етапі дослідження; смерть пацієнта, не пов'язана з основним захворюванням.

Ступінь тяжкості ОЖ визначали за рівнем білірубіну крові – гіпербілірубінемію понад 250 мкмоль/л важали тяжким ступенем ОЖ [10]. Діагноз ПОВХ верифікували та оцінювали ступінь його тяжкості за критеріями Токійських рекомендацій 2018 р. [11, 12]. Показаннями до ПОБД були: гострий ПОВХ, гіпербілірубінемія понад 250 мкмоль/л, тяжкий нутритивний дефіцит, відтермінування оперативного лікування [13]. Тактику лікування визначали після обговорення на мультидисциплінарному консиліумі з урахуванням результатів передопераційного обстеження.

Для стандартизації післяопераційних хірургічних ускладнень була використана класифікація Clavien–Dindo [14]. Післяопераційні інфекційні ускладнення визначали як ранова інфекція, післяопераційна панкреатична нориця (ПОПН) ступенів B і C, внутрішньочеревний абсцес, неспроможність біліодигестивних анастомозів. Внутрішньочеревний абсцес був визначений як ускладнення вище ступеня III за Clavien – Dindo, коли за допомогою комп'ютерної томографії чи ультразвукового дослідження виявляли внутрішньочеревний рідинний колектор з позитивною бактеріальною культурою. Неспроможність гепатикоєюноанастомоза діагностували за наявності жовчі в дренажах чи абдомінальному пунктаті. ПОПН визначали відповідно до критеріїв Міжнародної дослідницької групи з хірургії підшлункової залози (International Study Group of Pancreatic Surgery – ISGPS) [15]. Ступінь тяжкості гастростазу та внутрішньочеревної кровотечі ідентифікували згідно з рекомендаціями ISGPS [16, 17]. Ранньою вважали смертність протягом 90 днів після операції [18]. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили, використовуючи непараметричний критерій Вілкоксона та критерій Мак–Немара (з урахуванням поправки Йєтса), параметричний критерій χ^2 чи критерій Фішера з метою порівняння показників у досліджуваних групах. Проведено кореляційний аналіз з оцінкою за допомогою коефіцієнта Спірмена. При значеннях $r < 0,3$ визначали слабкий кореляційний зв'язок, $0,3 \le r < 0,7$ – кореляційний зв'язок середнього ступеня вираженості, $r \ge 0,7$ – сильний кореляційний зв'язок. Для оцінки причинно–наслідкової залежності між факторними ознаками використовували регресійний аналіз, для визначення факторних ознак, які статистично значущо впливають на ризик виникнення ускладнення, – бінарний логістичний регресійний аналіз. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими. Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили за загальноприйнятими методиками з використанням пакетів програм MedStat, EZR (R–STATISTICS).

Пацієнтів, які увійшли в дослідження, було розподілено на дві групи в залежності від виконання чи невиконання ПОБД: 1–ша група (основна, n=84) – пацієнти, яким виконували ПОБД; 2–га група (контрольна, n=52) – пацієнти, яким ПОБД не виконували. У 1–й групі методикою декомпресії у 56 (66,7%) пацієнтів було ЕБС, ЧЧХС виконана 28 (33,3%) пацієнтам. ПОВХ діагностований у всіх пацієнтів 1–ї групи: у 48 (57,1%) – I ступеня тяжкості, у 36 (42,9%) – II ступеня тяжкості. У 2–й групі ПОВХ I ступеня тяжкості виявлено у 21 (40,4%) пацієнта, у решти 31 (59,6%) пацієнта були прояви тільки холестазу. Обидві групи пацієнтів статистично значущо не відрізнялися за наявністю холангіту I ступеня (p=0,09), статистично значуща відмінність між групами визначена за наявністю хо-

лангіту II ступеня (p=0,001) та холестазу без прояву холангіту (p=0,001). Досліджувані групи пацієнтів статистично значущо не відрізнялись (p>0,05) за віком, статтю, індексом маси тіла – ІМТ (*табл. 1*), нозологією, об'ємом виконаного радикального оперативного втручання (*табл. 2*).

Клінічна характеристика пацієнтів наведена в *табл. 3*.

Результати

Для оцінки зв'язку між змінними (вік, ІМТ, ЦД, наявність ПОВХ, ступінь тяжкості холангіту, тяжкість ОЖ, тривалість ОЖ до госпіталізації, наявність флори та антибіотикорезистентності на момент ПОБД) використано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

У всіх пацієнтів, включених у дослідження, виявлено кореляційний зв'язок середнього ступеня вираженості між наявністю ПОВХ і тяжкістю (r=0,5, p < 0,001) та тривалістю (r=0,6, p<0,001) ОЖ. Не виявлено кореляційного зв'язку між наявністю ПОВХ і віком пацієнтів (r= –0,08, p=0,37), ІМТ (r= –0,04, p=0,62) та наявністю ЦД (r= 0,1, p=0,13). Сильний кореляційний зв'язок спостерігався між ступенем тяжкості ПОВХ і тяжкістю ОЖ (r=0,7, p<0,001), з тривалістю ОЖ виявлено слабку кореляцію (r=0,3, p=0,005). У пацієнтів 1–ї групи ступінь тяжкості ПОВХ слабко корелював з наявною мікрофлорою (r=0,2, p=0,03) та антибіотикорезистентністю мікрофлори (r=0,2, p=0,04) на момент ПОБД. Наявність моно– і полімікробної флори статистично значущо корелювала з тяжкістю ОЖ (r=0,2, p=0,03), але не корелювала з тривалістю ОЖ (r=0,07, p=0,55). Зокрема, у пацієнтів з легким ПОВХ превалювала мономікробна (65,2%), ПОВХ середньої тяжкості – полімікробна (57,9%) флора. У 1–й групі наявність антибіотикорезистентності слабко корелювала з тяжкістю ОЖ (r=0,34, p=0,002), але не корелювала з тривалістю ОЖ (r=0,03, p=0,82). Так, частота резистентної мікрофлори при легкому ПОВХ становила 23,9%, ПОВХ середньої тяжкості – 44,7%.

Ступінь тяжкості ПОВХ не корелював із віком пацієнта (r= –0,18, p=0,07), ІМТ (r= 0,02, p=0,84) та наявністю ЦД (r=0,004, p=0,97).

Для оцінки причинно–наслідкової залежності між факторними ознаками використано регресійний аналіз – єдиним фактором ризику виникнення ПОВХ визначено тривалість ОЖ (p=0,000003). Післяопераційні ускладнення були діагностовані у 44 (32,3%) пацієнтів. У 31 (36,9%) пацієнта 1–ї групи спостерігали післяопераційні ускладнення. Цей показник статистично значущо не відрізнявся від відповідного показника у 2–й групі – 13 (25%) пацієнтів (p=0,2). У 11 пацієнтів 1–ї групи та у 10 пацієнтів 2–ї групи характер ускладнень був комбінований. За показником інфікування післяопераційної рани групи пацієнтів статистично значущо (p=0,01) відрізнялися (*табл. 4*).

Померли 6 пацієнтів, показник ранньої смертності становив 4,4%. ПОПН з внутрішньочеревним абсцесом, інфікуванням рани та арозивною кровотечою класу С спричинила смерть 3 пацієнтів 1–ї та 2 пацієнтів 2–ї групи, від арозивної кровотечі на фоні гострої печінкової недостатності внаслідок тромбозу ворітної печінкової вени помер 1 пацієнт 1–ї групи.

Шляхом побудови однофакторної моделі з урахуванням таких факторів, як вік пацієнта, ІМТ, ЦД, ступінь тяжкості ОЖ, тривалість ОЖ, наявність чи відсутність ПОВХ I – II ступеня тяжкості, наявність чи відсутність ПОБД (ЕБС і ЧЧХС), тривалість біліарної декомпресії чи тривалість передопераційного періоду у пацієнтів без ПОБД, об'єм інтраопераційної крововтрати, тривалість оперативного втручання, тривалість перебування у стаціонарі, наявність антибіотикорезистентності мікрофлори на етапі ПОБД та інтраопераційно, за допомогою методу бінарної логістичної регресії встановлено, що ризик розвитку післяопераційних ускладнень пов'язаний з наявністю ПОВХ: ПОВХ I ступеня тяжкості – відношення ризиків (ВР) = 0,27, 95% довірчий інтервал – ДІ (0,1–0,7), p=0,007, ПОВХ II ступеня тяжкості – ВР = 3,49, 95% ДІ = (1,63–7,47), p=0,001; наявністю гіпербілірубінемії понад 250 мкмоль/л – ВР = 2,26, 95% ДІ = (1,08–4,71), p= 0,03; відтермінуванням оперативного лікування більш як на 3 тижні після ПОБД – ВР = 2,5, 95% ДІ = (1,19–5,25), p= 0,02; наявністю антибіотикорезистентної

Таблиця 1. **Порівняльна характеристика пацієнтів досліджуваних груп**

Параметри	Групи		p
	1-ша (n=84)	2-га (n=52)	
Вік, роки	62*	61*	0,6
мін. – макс.	56 - 69	55 - 67	
Стать			
ч, n (%)	50 (59,5)	26 (50)	0,06
ж, n (%)	34 (40,5)	26 (50)	
ІМТ, кг/см^2	26,4*	26,7*	0,4
мін. – макс.	23,8 - 28,6	24 - 28,4	
ЦД 2-го типу, стадія субкомпенсації, інсулінзалежний варіант, n (%)	12 (14,3)	3 (5,8)	0,21
Клас ASA, n (%)			
II	3 (3,6)	2 (3,8)	0,7
III	21 (25)	22 (42,3)	0,06
IV	60 (71,4)	28 (53,8)	0,06

Примітка. * - медіана; мін. – мінімальне значення; макс. – максимальне значення (те саме в табл. 3); ЦД – цукровий діабет.

Таблиця 2. **Порівняльна характеристика основного пухлинного захворювання у пацієнтів досліджуваних груп**

Параметри	Усього пацієнтів		Групи пацієнтів		p
	абс.	%	1-ша (n=84)	2-га (n=52)	
Гістологічний тип пухлини					
аденокарцинома	136	100	84	52	1
Ступінь гістологічної диференціації					
G2	109	80,1	69	40	0,6
G3	27	19,9	15	12	
Локалізація первинної пухлини					
підшлункова залоза	85	62,5	56	29	0,3
спільна жовчна протока	21	15,4	9	12	0,8
великий сосочок дванадцятипалої кишки	26	19,1	16	10	0,8
дванадцятипала кишка	4	2,9	3	1	0,9
TNM стадіювання					
T1	12	8,8	5	7	0,2
T2	73	53,7	47	26	0,6
T3	45	33,1	28	17	0,9
T4	6	4,4	4	2	0,9
N0	98	72,1	56	42	0,1
N1	38	27,9	28	10	
M0	136	100	84	52	1
Клінічне стадіювання					
стадія I	26	19,1	17	9	0,8
стадія II	63	46,3	42	21	0,4
стадія III	47	34,6	25	22	0,2
Об'єм оперативного втручання					
За Whipple	123	90,4	77	46	0,8
сегментарна, крайова резекція ворітної печінкової 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
Об'єм лімфаденектомії					
стандартна	112	82,4	66	46	0,2
розширена	24	17,6	18	6	
R0- резекція	136	100	84	52	1
Ад'ювантна поліхіміотерапія за схемою FOLFIRINOX чи Gem/Cap	97	71,3	63	34	0,3

мікрофлори на момент ПОБД – ВР = 0,35, 95% ДІ = (0,16–0,77), p=0,009; наявністю антибіотикорезистентності на момент операції – ВР = 3,47, 95% ДІ = (1,59–7,57), p=0,002.

На етапі ПОБД причиною негативних результатів була ідентифікована мультирезистентна флора – ВР = 3,92, 95% ДІ = (1,39 – 11,0), p=0,01. Інтраопераційно мульти– та полірезистентна флора сприяла інфікуванню рани: ВР = 3,3, 95% ДІ = (1,1–9,73), p= 0,03 та ВР = 13,1, 95% ДІ = (3,15–54,2), p=0,0004 відповідно.

Вік пацієнта – ВР = 0,98, 95% ДІ = (0,94–1,02), p = 0,3, ІМТ – ВР = 0,95, 95% ДІ = (0,87–1,03), p=0,2, ЦД – ВР =1,29, 95% ДІ = (0,44–3,82), p=0,6, об'єм інтраопераційної крововтрати – ВР = 1,0, 95% ДІ = (0,99–1,0), p=0,6, тривалість операції – ВР = 1,0, 95% ДІ = (0,99–1,0), p=0,9, тривалість ОЖ – ВР = 0,97, 95% ДІ = (0,93–1,01), p=0,1, виконання ПОБД – ВР = 2,05, 95% ДІ = (0,94–4,48), p= 0,07, ЕБС – ВР = 0,98, 95% ДІ = (0,47–2,04), p=0,97, ЧЧХС – ВР = 1,78, 95% ДІ = (0,76–4,2), p=0,2, тривалість перебування у стаціонарі – ВР = 1,03, 95% ДІ = (0,99–1,06), p=0,14 не визначено факторами погіршення перебігу післяопераційного періоду у даної когорти пацієнтів.

Ураховуючи статистично значущу відмінність двох груп пацієнтів за частотою ранової інфекції (p=0,01), ми проаналізували вплив факторів ризику на даний тип ускладнень за допомогою однофакторної логістичної регресії. За результатами аналізу несприятливими факторами визначено наявність антибіотикорезистентної мікрофлори на момент ПОБД – ВР = 0,29, 95% ДІ = (0,1– 0,79), p= 0,02 та інтраопераційно – ВР = 4,86, 95% ДІ = (1,7–13,8), p= 0,003, ПОВХ I ступеня тяжкості – ВР = 0,16, 95% ДІ = (0,035–0,7), p=0,01, ПОВХ II ступеня тяжкості – ВР = 6,3, 95% ДІ = (2,21–18,0), p= 0,0006, виконання ПОБД – ВР = 3,13, 95% ДІ = (1,10–

Таблиця 3. **Клінічна характеристика пацієнтів з ПОБД та без ПОБД**

Параметри	Групи пацієнтів		p
	1-ша	2-га	
Тривалість жовтяниці, дні	16*	3*	0,001
мін. – макс.	14 - 26	2 - 4	
Рівень білірубіну перед ПОБД чи на момент госпіталізації, мкмоль/л	271*	76*	0,001
мін. – макс.	227 - 296	56 - 90	
Рівень білірубіну перед операцією, мкмоль/л	46*	28*	0,21
мін. – макс.	24,5 - 73	21 - 38	
Тривалість періоду від ПОБД до операції, дні	24*	5*	0,001
мін. – макс.	14 - 30	4 - 7	
Тривалість періоду від діагностики жовтяниці до операції, дні			
Тривалість операції, хв	400*	375*	0,004
мін. – макс.	356 - 433	338 - 405	
Об'єм інтраопераційної крововтрати, мл	350*	300	0,007
мін. – макс.	300 - 500	200 - 300	
Тривалість перебування у стаціонарі, дні	19*	19	0,94
мін. – макс.	14 - 28	13,5 - 31,5	
Гіпербілірубінемія, n (%)			0,001
<250 мкмоль/л	28 (33,3)	52 (100)	
>250 мкмоль/л	56 (66,7)	-	
Тривалість періоду від ПОБД до операції чи від моменту появи жовтяниці до операції, n (%)			0,001
>3 тижнів	54 (64,3)	1 (1,9)	
<3 тижнів	30 (35,7)	51 (98,1)	

Таблиця 4. **Структура післяопераційних ускладнень у пацієнтів досліджуваних груп**

Характеристика післяопераційних ускладнень	Групи пацієнтів				p
	1-ша (n=84)		2-га (n=52)		
	абс.	%	абс.	%	
Усього ускладнень	31	36,9	13	25	0,2
Оцінка за класифікацією Clavien-Dindo, ступінь ≥III	4	4,8	2	3,8	0,6
ПОПН					
клас А	-	-	1	1,9	1
клас В	5	5,9	3	5,8	0,7
Гастростаз					
клас В	3	3,6	3	5,8	0,7
клас С	1	1,2	1	1,9	0,5
Зовнішня жовчна нориця	1	1,2	1	1,9	0,5
Інфікування післяопераційної рани	21	25,0	4	7,7	0,01
Рання (90-денна) смертність*	4	4,8	2	3,8	0,7
Примітка.	* - пацієнти, які померли, були включені в аналіз ранової інфекції, порівняння показників в обох групах виконано методом χ^2.				

8,92), p= 0,03, зокрема ЧЧХС – ВР = 3,19, 95% ДІ = (1,25 – 8,16), p=0,01, відтермінування оперативного лікування на більш як 3 тижні – ВР = 0,96, 95% ДІ = (0,93– 0,99), p=0,04.

Досліджено взаємозв'язок між типом мікроорганізму, культивованого із жовчі, та розвитком післяопераційної ранової інфекції (*табл. 5*).

Виявлено, що біліарна інфекція, викликана Ps.aeruginosa, пов'язана з розвитком післяопераційних ускладнень з боку рани – ВР = 3,47, 95% ДІ = (1,18–10,2), p=0,02.

Обговорення

Виконання ПОБД як методу лікування пацієнтів із злоякісними пухлинами панкреатобіліарної зони залишається суперечливим, ураховуючи переваги та недоліки даного мініінвазивного втручання. У багатоцентровому рандомізованому дослідженні продемонстровано, що рутинна ПОБД збільшує частоту післяопераційних ускладнень: 74% – у групі пацієнтів із ПОБД і 39% – у групі пацієнтів без ПОБД (p < 0,001) [10]. За результатами виконаного на-

Таблиця 5. **Асоціація між ідентифікованим мікроорганізмом у жовчі та розвитком післяопераційної інфекції з боку рани***

Мікроорганізм	Кількість пацієнтів (n=136)	Кількість пацієнтів з рановою інфекцією (n=19)	p	Логістична регресія	
				ВР (95% ДІ)	p
E.coli			0,93		
позитивний	62	13			
негативний	74	6			
Kl.pneumoniae			0,34		
позитивний	57	14			
негативний	79	5			
Ps.aeruginosa			0,04	3,47 (1,18-10,2)	0,02
позитивний	16	6			
негативний	120	13			
E.faecalis			0,45		
позитивний	30	5			
негативний	106	14			
E.faecium			1		
позитивний	14	3			
негативний	122	16			
A.baumanii			0,59		
позитивний	23	6			
негативний	113	13			
E.aerogenes			0,27		
позитивний	9	0			
негативний	127	19			
C.frendii			0,65		
позитивний	15	0			
негативний	121	19			
Kl.oxytoca			0,41		
позитивний	7	2			
негативний	129	17			
P.mirabilis			0,75		
позитивний	5	3			
негативний	131	16			
St.saprophyticus			0,57		
позитивний	5	0			
негативний	131	19			

Примітка. * - для порівняння даних використано критерій Фішера; ВР – відношення ризиків; 95% ДІ – 95% довірчий інтервал.

ми аналізу частота післяопераційних ускладнень становила 36,9% у групі пацієнтів із ПОБД, що статистично значущо не відрізнялось від відповідного показника у групі пацієнтів без ПОБД – 25% (p=0,2). Дані багатофакторного аналізу, проведеного M. Akashi і співавторами [19], засвідчили, що розвиток ускладнень інфекційного характеру пов'язаний із ПОВХ, а не з виконанням ПОБД, а лікування ПОВХ важлива складова тактики лікування пацієнтів з ОЖПГ. Результати нашого дослідження підтверджують даний факт – ПОВХ I ступеня тяжкості (p=0,007), ПОВХ II ступеня тяжкості (p=0,001) підвищують ризик післяопераційних ускладнень, проте виконання ЧЧХС також є фактором ризику (p=0,01), що впливає на розвиток інфекції з боку рани. Y. Kitahata і співавтори [20] повідомили, що частота післяопераційної ранової інфекції та частота післяопераційних ускладнень III–V ступеня за Clavien–Dindo були значно вищими у пацієнтів з ПОВХ, ніж у пацієнтів без ПОВХ – 62 і 25% відповідно (p=0,002). Водночас у мета–аналізі K. Sahora і співавторів [21] не виявлено статистично значущої різниці у частоті післяопераційних хірургічних ускладнень між групою пацієнтів із ПОБД і групою пацієнтів, яким було виконане первинне оперативне втручання, окрім частоти ранової інфекції – 19 і 9% відповідно (p= 0,001), проте наявність ПОВХ у даному дослідженні не враховувалася. Дані щодо частоти ранової інфекції також підтверджено в одноцентровому ретроспективному дослідженні F. Scheufele і співавторів [22] – 62 і 21% відповідно (p=0,002). Збудниками, які вплинули на розвиток інфекції з боку рани, у даних двох дослідженнях виявлено E.aerogenes та C.frendii [21], E.faecium

та C.frendii [22]. За результатами нашого аналізу досліджувані групи пацієнтів статистично значущо відрізнялися за частотою післяопераційних інфекційних ускладнень з боку рани (p=0,01). Збудником, що асоціювався з розвитком даних ускладнень, діагностовано P.aeruginosa (p=0,02). T. Kaneko і співавтори [23], вивчивши результати лікування 102 пацієнтів із ПОБД, виявили, що ПОВХ був незалежним фактором ризику розвитку ПОПН. У нашому дослідженні цього не підтверджено. За даними інших авторів [24] загальна частота післяопераційних інфекційних ускладнень становила 77% – у групі пацієнтів із ПОБД та 67% – у групі пацієнтів без ПОБД. Найбільшою була частота ранової інфекції (41%) та внутрішньочеревного абсцесу (29%), що пов'язували з бактеріальною колонізацією жовчі при транссекції спільної жовчної протоки. Це підтвердили E. P. Darnell і співавторів [25]: колонізація жовчовивідних шляхів до операції може бути первинним фактором, пов'язаним з інфекцією післяопераційної рани. Даний висновок перегукується з результатами нашого дослідження, а саме: наявність антибіотикорезистентної флори на момент ПОБД призводила до розвитку інфекції (p=0,009), проте антибіотикорезистентна флора на інтраопераційному етапі також визначена фактором ризику інфікування рани (p=0,002). За даними дослідження результатів лікування 138 пацієнтів з ОЖ виконання біліарної декомпресії підвищувало частоту інфікування рани: при ПОБД цей показник становив 28,4%, без ПОБД – 13,3% (p < 0,02) [26]. Ми отримали такі результати: 25,0 і 7,7% відповідно (p=0,01). У двох ретроспективних дослідженнях, до яких було залучено 1500 і 1200 пацієнтів, виявлено, що у пацієнтів із передопераційним рівнем білірубіну понад 128 мкмоль/л підвищується частота післяопераційних ускладнень [8, 27], а T. Kaneko і співавтори [28] продемонстрували, що рівень білірубіну понад 50 мкмоль/л перед операцією був фактором ризику розвитку ПОВХ у пацієнтів з ПОБД. За результатами нашого дослідження гіпербілірубінемія також корелювала з розвитком ПОВХ (r= –0,7, p<0,001), але, коли ми оцінили причинно–наслідкову залежність, фактором ризику виникнення ПОВХ її не було визначено, проте тривала ОЖ до моменту госпіталізації сприяла розвитку ПОВХ (p=0,000003). ОЖ тяжкого ступеня визначена причиною розвитку післяопераційних ускладнень (p=0,03). Ряд дослідників оцінював кореляцію між тривалістю ПОБД і частотою післяопераційних ускладнень. Показано, що тривалість ПОБД протягом 29 днів підвищувала ризик ПОВХ [28]. ПОБД тривалістю 29 днів визначена несприятливим фактором щодо виникнення ПОПН [29]. R. Itoyama і співавтори [30] підтвердили, що біліарне дренування протягом 28 діб до операції підвищувало частоту бактеріобілії та післяопераційних ускладнень. Результати нашого аналізу показали, що відтермінування оперативного лікування більш як на 21 добу погіршує післяопераційний перебіг захворювання (p=0,02).

Ураховуючи дані літературних оглядів та результати проведеного нами аналізу, необхідність розробки чітких алгоритмів лікування, спрямованих на зменшення частоти післяопераційних ускладнень, все ще залишається однією з основних тем досліджень, присвячених когорті пацієнтів з ОЖПГ.

Висновки

1. Виконання ПОБД підвищує ризик розвитку ранової інфекції, але не є несприятливим чинником, що погіршує післяопераційний прогноз, ураховуючи загальну структуру післяопераційних ускладнень.

2. Кофакторами, що впливають на розвиток післяопераційних ускладнень та інфікування рани, визначено ОЖ тяжкого ступеня, ПОВХ, відтермінування радикального оперативного втручання більше як на 3 тижні після ПОБД, наявність антибіотикорезистентної флори на момент ПОБД та інтраопераційно.

Фінансування. Виконання наукової роботи та процес публікації фінансовані коштом авторів.

Внесок авторів. Дронов О. І. – концепція і дизайн дослідження, остаточне затвердження статті; Левченко Л. В. – збір та аналіз даних, статистичне опрацювання матеріалів, написання статті.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність фактичного чи потенційного конфлікту інтересів щодо результатів даної роботи з фармацевтичними компаніями й іншими організаціями, чия продукція та послуги можуть бути пов'язані з тематикою наданих матеріалів.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Обидва автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

1. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH. Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts. World J Surg. 2003 Oct;27(10):1075–84. doi: 10.1007/s00268–003–7165–7. Epub 2003 Aug 21. PMID: 12925907.
2. Petrova E, Lapshyn H, Bausch D, D'Haese J, Werner J, Klier T, et al. Risk stratification for postoperative pancreatic fistula using the pancreatic surgery registry StuDoQ|Pancreas of the German Society for General and Visceral Surgery. Pancreatology. 2019 Jan;19(1):17–25. doi: 10.1016/j.pan.2018.11.008. Epub 2018 Nov 24. PMID: 30563791.
3. Lermite E, Sommacale D, Piardi T, Arnaud JP, Sauvanet A, Dejong CH, et al. Complications after pancreatic resection: diagnosis, prevention and management. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013 Jun;37(3):230–9. doi: 10.1016/j.clinre.2013.01.003. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23415988.
4. Vallance AE, Young AL, Macutkiewicz C, Roberts KJ, Smith AM. Calculating the risk of a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a systematic review. HPB (Oxford). 2015 Nov;17(11):1040–8. doi: 10.1111/hpb.12503. PMID: 26456948; PMCID: PMC4605344.
5. Shen Z, Zhang J, Zhao S, Zhou Y, Wang W, Shen B. Preoperative biliary drainage of severely obstructive jaundiced patients decreases overall postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: A retrospective and propensity score–matched analysis. Pancreatology. 2020 Apr;20(3):529–36. doi: 10.1016/j.pan.2020.02.002. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32107192.
6. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2018 Feb;17(1):17–21. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29428098.

7. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. N Engl J Med. 2010 Jan 14;362(2):129–37. doi: 10.1056/NEJMoa0903230. PMID: 20071702.
8. De Pastena M, Marchegiani G, Paiella S, Malleo G, Ciprani D, Gasparini C, et al. Impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: An analysis of 1500 consecutive cases. Dig Endosc. 2018 Nov;30(6):777–84. doi: 10.1111/den.13221. Epub 2018 Jul 26. PMID: 29943483.
9. Roberts KJ, Prasad P, Steele Y, Marcon F, Faulkner T, Cilliers H, et al. A reduced time to surgery within a 'fast track' pathway for periampullary malignancy is associated with an increased rate of pancreatoduodenectomy. HPB (Oxford). 2017 Aug;19(8):713–20. doi: 10.1016/j.hpb.2017.04.011. Epub 2017 May 26. PMID: 28566239.
10. Kulezneva YuV, Melekhina OV, Efanov MG, Alikhanov RB, Musatov AB, Ogneva AYu, et al. Disputable issues of biliary drainage procedures in malignant obstructive jaundice. Annals of HPB Surgery. 2019;24(4):111–22. [Russian]. doi:10.16931/1995–5464.20194111–122.
11. Adler DG, McEntire D. Current Management of Ascending Cholangitis. Practical gastroenterology [Internet]. 2018 November;7:28–45. Available from: https://practicalgastro.com/wp–content/uploads/2019/07/Current–Management–of–Ascending–Cholangitis.pdf.
12. Tokyo Guidelines for Acute Cholangitis [Internet]. 2018. Available from: https://www.mdcalc.com/tokyo–guidelines–acute–cholangitis–2018.
13. 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 (Oxford). 2018 Jun;20(6):477–86. doi: 10.1016/j.hpb.2017.12.007. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29526466.
14. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004 Aug;240(2):205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae. PMID: 15273542; PMCID: PMC1360123.
15. 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 Mar;161(3):584–91. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28040257.
16. 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 Nov;142(5):761–8. doi: 10.1016/j.surg.2007.05.005. PMID: 17981197.
17. 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 Jul;142(1):20–5. doi: 10.1016/j.surg.2007.02.001. PMID: 17629996.
18. Mise Y, Vauthey JN, Zimmitti G, Parker NH, Conrad C, Aloia TA, et al. Ninety–day Postoperative Mortality Is a Legitimate Measure of Hepatopancreatobiliary Surgical Quality. Ann Surg. 2015 Dec;262(6):1071–8. doi: 10.1097/SLA.0000000000001048. PMID: 25590497; PMCID: PMC4633391.
19. Akashi M, Nagakawa Y, Hosokawa Y, Takishita C, Osakabe H, Nishino H, et al. A. Preoperative cholangitis is associated with increased surgical site infection following pancreaticoduodenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2020 Sep;27(9):640–7. doi: 10.1002/jhbp.783. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32506646.
20. Kitahata Y, Kawai M, Tani M, Hirono S, Okada K, Miyazawa M, et al. Preoperative cholangitis during biliary drainage increases the incidence of postoperative severe complications after pancreaticoduodenectomy. Am J Surg. 2014 Jul;208(1):1–10. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.021. Epub 2014 Jan 17. PMID: 24530042.
21. Sahora K, Morales–Oyarvide V, Ferrone C, Fong ZV, Warshaw AL, et al. Preoperative biliary drainage does not increase major complications in pancreaticoduodenectomy: a large single center experience from the Massachusetts General Hospital. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016 Mar;23(3):181–7. doi: 10.1002/jhbp.322. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26768943.
22. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, Sargut M, Tieftrunk E, Calavrezos L, et al. 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 Apr;161(4):939–50. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.001. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28043693.
23. Kaneko T, Imaizumi H, Kida M, Miyata E, Yamauchi H, Okuwaki K, et al. Influence of cholangitis after preoperative endoscopic biliary drainage on postoperative pancreatic fistula in patients with middle and lower malignant biliary strictures. Dig Endosc. 2018 Jan;30(1):90–7. doi: 10.1111/den.12894. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28475221.
24. Ng ZQ, Suthananthan AE, Rao S. Effect of preoperative biliary stenting on post–operative infectious complications in pancreaticoduodenectomy. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2017 Nov;21(4):212–6. doi: 10.14701/ahbps.2017.21.4.212. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29264584; PMCID: PMC5736741.
25. Darnell EP, Wang TJ, Lumish MA, Hernandez–Barco YG, Weniger M, Casey BW, et al. Preoperative cholangitis is an independent risk factor for mortality in patients after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. Am J Surg. 2021 Jan;221(1):134–40. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.025. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32847686.
26. Gavazzi F, Ridolfi C, Capretti G, Angiolini MR, Morelli P, Casari E, et al. Role of preoperative biliary stents, bile contamination and antibiotic prophylaxis in surgical site infections after pancreaticoduodenectomy. BMC Gastroenterol. 2016 Mar 31;16:43. doi: 10.1186/s12876–016–0460–1. PMID: 27036376; PMCID: PMC4815172.
27. Sauvanet A, Boher JM, Paye F, Bachellier P, Sa Cuhna A, Le Treut YP, et al. Severe Jaundice Increases Early Severe Morbidity and Decreases Long–Term Survival after Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. J Am Coll Surg. 2015 Aug;221(2):380–9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.058. Epub 2015 Apr 14. PMID: 26206638.
28. Kaneko T, Imaizumi H, Kida M, Miyata E, Yamauchi H, Okuwaki K, et al. Influence of cholangitis after preoperative endoscopic biliary drainage on postoperative pancreatic fistula in patients with middle and lower malignant biliary strictures. Dig Endosc. 2018 Jan;30(1):90–97. doi: 10.1111/den.12894. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28475221.
29. Fujii T, Yamada S, Suenaga M, Kanda M, Takami H, Sugimoto H, et al. Preoperative internal biliary drainage increases the risk of bile juice infection and pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a prospective observational study. Pancreas. 2015 Apr;44(3):465–70. doi: 10.1097/MPA.0000000000000265. PMID: 25423556.
30. Itoyama R, Okabe H, Nakao Y, Yusa T, Nakagawa S, Imai K, et al. The pivotal predictor of severe postoperative complications of pancreatoduodenectomy: complex links of bacterial contamination from preoperative biliary drainage. Surg Today. 2020 Dec;50(12):1594–1600. doi: 10.1007/s00595–020–02061–z. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651685.

Надійшла 12.06.2021