

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 (ВДПК), 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, важкого – 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 – важкого

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-ризиків, 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, відповідає 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 ≤ 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 ≤ 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 7-14th 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_I-Q_{III}), min.-2; max.-10 versus 6 days (4-9 Q_I-Q_{III}), min.-2; max.-18), p<0,001 and inpatients (12 bed-days (11-17 Q_I-Q_{III}) min.-8; max.-27 against 19 bed -days (14-28 Q_I-Q_{III}) 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 Ю, 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 Ю, 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 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 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: 53rd 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, Malyshev A. The impact of preoperative biliary drainage on postoperative survival in patients with malignant obstructive jaundice. In: 41st 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». 54th Annual Meeting of the European