

На правах рукописи

АФАНАСЬЕВА Варвара Алексеевна

**ПОВТОРНЫЕ ЭНДОБИЛИАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ
ЖЕЛТУХОЙ**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

Научный руководитель:

Шабунин Алексей Васильевич, д.м.н., академик РАН, профессор

Официальные оппоненты:

Ахаладзе Гурам Германович, д.м.н., профессор, лаборатория хирургических технологий в онкологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, главный научный сотрудник

Шулутко Александр Михайлович, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Защита состоится «13» декабря 2023 года в 10 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.06 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская д. 19/38 и на сайте <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационной работы

Механическая желтуха, обусловленная нарушением оттока желчи по желчевыводящим путям (ЖВП) в двенадцатиперстную кишку (ДПК), остается часто встречающейся экстренной хирургической патологией, занимая от 12 до 45,2% от всех случаев заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной системы [Елманова Н.Г., 2020]. Уровень смертности при механической желтухе по городу Москве на 2021г. составил 2,1%, что явилось одной из наиболее частых причин летальных исходов в структуре экстренной абдоминальной хирургической патологии после панкреонекроза и перфоративной язвы [Шабунин А.В., 2021]. На долю стриктур ЖВП (в том числе дистальных) различной этиологии приходится значительный процент всех случаев механической желтухи – 36,6-47% при злокачественной этиологии стриктур, 5,4-27,4% вследствие панкреатита, 5,3-15% при доброкачественных рубцовых стриктурах внепеченочных желчных путей [Елманова Н.Г., 2020; Шабунин А.В., 2021].

Группа пациентов с неоперабельными злокачественными новообразованиями (ЗНО), вызывающими сдавление ЖВП, достаточно обширна вследствие частого длительного бессимптомного периода течения ЗНО гепатобилиарной системы и постановки диагноза на поздних сроках заболевания, а реконструктивные операции при доброкачественных стриктурах желчных протоков характеризуются высокой частотой послеоперационных осложнений с летальностью 8-17% и развитием в отдаленном послеоперационном периоде стриктур билиодигестивных анастомозов у 5-25% пациентов, что обуславливает необходимость поиска альтернативных методов лечения клинически значимых стриктур [Трифонов С.А., 2021; He X. et al., 2020]. На сегодняшний день методом лечения первой линии дистальных билиарных стриктур как доброкачественной, так и неоперабельной злокачественной этиологии признано эндоскопическое лечение с имплантацией различных видов билиарных стентов и проведением рестентирований по мере их дисфункции вследствие различных факторов, однако оптимальный вид стента на сегодняшний день остается до конца неопределенным как при первичных вмешательствах (тем не менее многократно изученных, что позволило определить ряд клинических рекомендаций по выбору стента), так и при повторных рестентированиях, остающихся практически неизученным разделом медицины [Dumonceau J.M. et al., 2018].

Совокупность данных факторов обуславливает высокую медицинскую и социальную значимость и актуальность данной проблемы, а также необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Степень разработанности темы диссертации

Требующими изучения при повторных эндобилиарных вмешательствах вопросами являются:

Определение микробиологической картины желчи и наличие или отсутствие показаний к проведению рутинного забора желчи для микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности при повторных эндобилиарных вмешательствах [Трифонов С.А., 2021].

При дистальных билиарных стриктурах доброкачественной этиологии возможными для имплантации на сегодняшний день считаются билиарные стенты, которые впоследствии можно удалить. К ним относятся пластиковые стенты (ПС) с установкой одного – моностентирование – или параллельно нескольких – полистентирование – стентов или полностью покрытые металлические стенты (ППМС). Каждый из данных типов стентирований (монопластиковое, полипластиковое или ППМС) имеет свои положительные и отрицательные свойства и на сегодняшний день недостаточно изучен при повторных эндобилиарных вмешательствах – выбор оптимального типа стента для применения в данной клинической ситуации остается неопределенным [Nakai Y. et al., 2020].

При повторных эндобилиарных вмешательствах после дисфункции ранее установленного стента (чаще всего непокрытого металлического стента) при дистальных билиарных нерезектабельных злокачественных обструкциях возможно рестентирование по типу «стент-в-стент» любого из существующих типов билиарных стентов: пластикового (одного или нескольких), ППМС, частично покрытого металлического стента (ЧПМС), непокрытого металлического стента (НПМС), каждый из которых имеет свои положительные и отрицательные стороны и остается неизученным при применении при повторных эндобилиарных вмешательствах [Nakai Y. et al., 2020; Dumonseau J.M. et al., 2018].

Цель работы

Улучшение результатов лечения пациентов с дистальными билиарными стриктурами доброкачественной и злокачественной этиологии при повторных ретроградных эндобилиарных вмешательствах.

Задачи исследования

1. Выполнить забор желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах и провести анализ микробиологической картины желчи и ее антибиотикочувствительности.

2. Провести сравнительный анализ ретроградного моно- и бипластикового стентирования при дисфункции ранее установленного стента у пациентов со стриктурой дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии.

3. Выполнить сравнительный анализ ретроградного бипластикового стентирования и применения ППМС при замене в плановом порядке ранее установленного стента у пациентов со стриктурой дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии.

4. Провести сравнительный анализ ретроградного моно- и бипластикового стентирования при дисфункции ранее установленного НПМС у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями.

5. Выполнить сравнительный анализ ретроградного бипластикового стентирования, применения ППМС и ЧПМС при дисфункции ранее установленного НПМС и замене пластикового стента по типу «стент-в-стент» в плановом порядке у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – повторные эндобилиарные вмешательства у пациентов с механической желтухой.

Предмет исследования – применение различных видов эндобилиарных стентов, а также забора желчи для проведения микробиологического исследования при повторных эндобилиарных вмешательствах.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Определен микробиологический состав желчи и доказана необходимость рутинного выполнения забора желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах с целью проведения микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности.

Установлено преимущество бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым при повторных ретроградных вмешательствах у пациентов со стриктурой дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии и дисфункцией ранее

установленного пластикового стента в условиях развития механической желтухи.

Доказано преимущество бипластикового стентирования в сравнении с применением полностью покрытого металлического стента при повторных ретроградных вмешательствах у пациентов со стриктурой дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии при замене ранее установленного пластикового стента в плановом порядке без признаков дисфункции стента.

Определено преимущество бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым при повторных ретроградных вмешательствах у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями и дисфункцией ранее установленного непокрытого металлического стента в условиях развития механической желтухи.

Установлено преимущество частично покрытого металлического стента в сравнении с бипластиковым стентированием и применением полностью покрытого металлического стента при повторных ретроградных вмешательствах у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями и замене пластикового стента, установленного в непокрытый металлический стент, в плановом порядке без признаков дисфункции стента.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Разработана научная концепция потенциального преимущества тех или иных видов стентов, применяемых в различных ситуациях в хирургической практике в условиях постоянно улучшающегося материально-технического оснащения медицинских учреждений, диктующего потребность в сравнении разных типов стентов с целью выявления наиболее оптимальных для применения в тех или иных ситуациях. В рамках выдвинутой научной идеи сформулированы основные положения диссертации.

У пациентов как со стриктурами дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии, так и с дистальными нерезектабельными билиарными обструкциями определены наиболее длительно функционирующие и безопасные типы стента для применения при повторных эндобилиарных вмешательствах в экстренном и плановом порядке что позволяет уменьшить количество госпитализаций пациентов, снизить процент послеоперационных

осложнений при данной патологии, а также улучшить качество жизни пациентов.

Доказана необходимость выполнения рутинного забора желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах с проведением микробиологического исследования и определением антибиотикочувствительности, что позволяет избежать нерациональной антибиотикотерапии.

Методология и методы исследования

Методологией исследования является системный подход, выполненный в рамках теории функциональных систем, на основании учения о тождестве и дифференциации с целью выявления преимуществ в применении различных типов стентов, а также определения необходимости проведения микробиологического исследования желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах. В работе использовались общенаучные и частные методы исследования (наблюдение, описание, измерение, выделение и фиксация информации, сравнение, обобщение, системный анализ, математико-статистический), а также специальные методы микробиологического анализа степени обсемененности посевов желчи и определения антибиотикорезистентности.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Определено наличие показаний к рутинному проведению забора желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах с определением антибиотикочувствительности.

2. Доказано преимущество применения бипластикового стентирования в сравнении с установкой 1 пластикового стента для ретроградного рестентирования при дисфункции ранее установленного стента при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественного генеза.

3. Установлено преимущество применения бипластикового стентирования в сравнении с установкой ППМС для установки при ретроградном рестентировании в плановом порядке при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественного генеза.

4. Определено преимущество применения бипластикового стентирования в сравнении с установкой 1 пластикового стента для ретроградного рестентирования при дисфункции первично установленного НПМС при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.

5. Установлено преимущество применения ЧПМС в сравнении с ППМС и бипластиковым стентированием для ретроградного

рестентирования в плановом порядке при замене пластикового стента в первично установленном НПМС по типу «стент-в-стент» при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.

Степень достоверности исследования

Необходимая степень достоверности полученных автором результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством больных (312 пациентов), включенных в исследование, полнотой современного лабораторного (общий анализ крови, биохимический анализ крови на анализаторах «Hitachi 902», «OLYMPIC 3000», «Metrolab 1600 DR», SE-9000 фирмы «Sysmex»); при микробиологическом исследовании все изоляты были определены с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии (Microflex-LT, Biotyper System, Bruker Daltonics)) и инструментального (УЗИ брюшной полости на аппаратах Logiq-600 «General Electric», Logiq E9 GE, Logiq 7 GE, PhilipsAffiniti 50) методов исследований, необходимой длительностью наблюдения (до возникновения дисфункции исследуемого стента) с оценкой ближайших и отдаленных результатов. Используемые методы научного анализа соответствуют поставленным цели и задачам диссертационного исследования.

Степень достоверности исследования подтверждается статистической значимостью полученных результатов с использованием современной методики обработки информации и программы IBM SPSS Statistics.

Апробация результатов исследования

Апробация работы состоялась на заседании кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 30 марта 2023г., протокол №13.

Заседание Локального этического комитета состоялось 27 октября 2020г., протокол №14 с постановлением одобрить проведение научного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Внедрение результатов исследования

Установленные в результате исследования оптимальные типы стентов применяются в качестве стентов первой линии лечения при повторных эндобилиарных вмешательствах в практике хирургической клиники ГКБ им. С.П. Боткина; также в клинике ГКБ им. С.П. Боткина проводится забор желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах для микробиологического исследования с

определением антибиотикочувствительности (акт внедрения от 27.11.22).

Основные положения и выводы диссертационной работы используются на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации по направлению «Хирургия» на кафедре хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором диссертационного исследования был проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по данной теме, на основании чего сформулированы цель, задачи, методы и дизайн исследования, а также определены группы и выполнен отбор пациентов для данных групп.

Была выполнена личная курация всех пациентов, включенных в исследование проспективно, на всех этапах от госпитализации до выписки под амбулаторное наблюдение.

Проведена разработка и реализация алгоритма забора желчи при проведении эндобилиарного вмешательства.

Также автором лично выполнены сбор и обработка полученных данных, а также статистический анализ и формулирование выводов диссертационного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. – Хирургия – и областям исследования п. № 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний», п. № 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

Публикации по теме диссертации

По результатам проведенного исследования опубликовано четыре научные работы, из них четыре в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 124 страницах машинописного текста, состоит из 5 глав, введения, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы, представленного 100 литературными источниками (из них отечественных 29, зарубежных – 71). Помимо этого диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 5 рисунками.

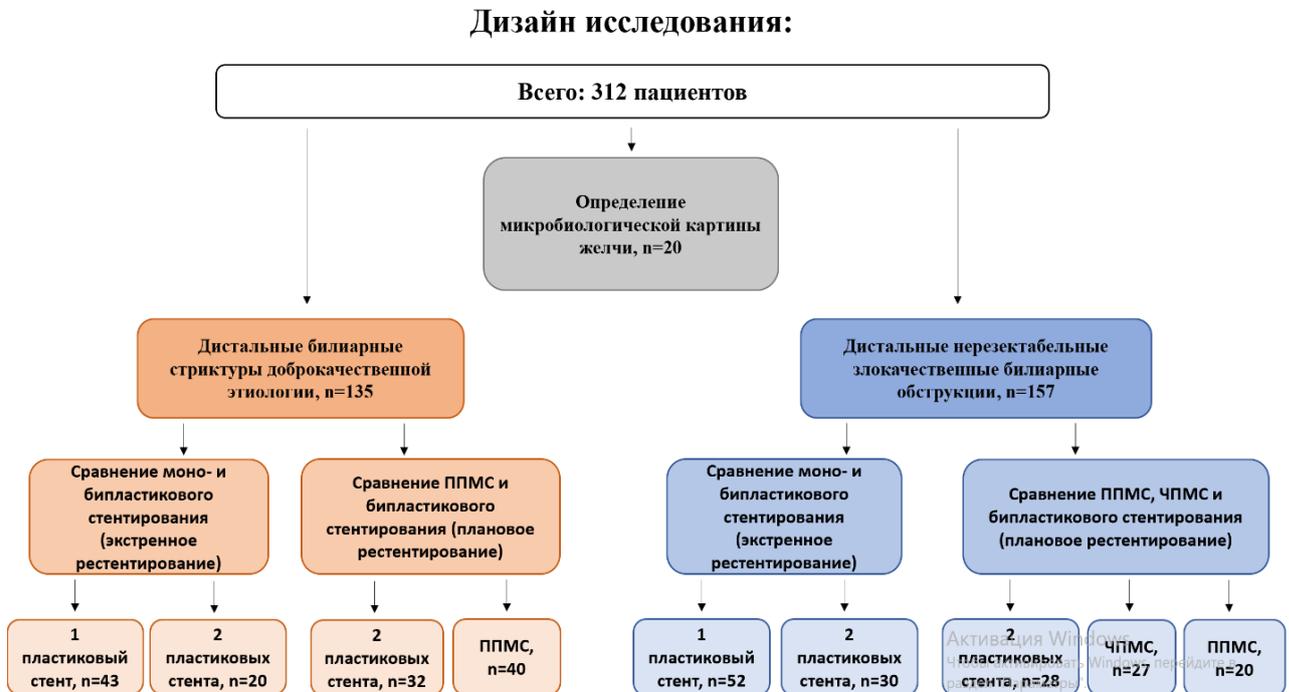
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн работы

В соответствии с поставленными целью и задачами, проведен ряд исследований, основу которых составили 135 пациентов с доброкачественной и 157 пациентов со злокачественной этиологией стриктуры дистального отдела холедоха для включения в группы ретроспективного анализа. Дополнительно у 20 пациентов было проведено проспективное исследование микробиологической картины желчи и ее антибиотикорезистентности при повторных эндобилиарных вмешательствах (см. рис. 1).

Рис. 1. Дизайн исследования.



Определение микробиологической картины желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах и ее роль в определении рациональной антибиотикотерапии

В исследование были включены 20 пациентов, которым проводилась эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ) при стриктурах дистального отдела холедоха злокачественной и доброкачественной этиологии. Посевы проводились как на аэробную, так и на облигатно-анаэробную флору. Сравнивались титры выявленных возбудителей, а также чувствительность основных возбудителей к антибиотикотерапии.

Критерием включения в данный раздел исследования было проведение забора желчи при повторном ретроградном эндобилиарном вмешательстве по экстренным показаниям при дисфункции ранее установленного ретроградно стента при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной или злокачественной этиологии.

Стриктуры дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии

Экстренная госпитализация

Из 135 пациентов со стриктурами дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии 63 человека поступили в стационар по каналу экстренной госпитализации с симптомами механической желтухи вследствие закупорки желчного протока. Основная группа состояла из 20 пациентов, которым при исследуемом рестентировании в терминальный отдел холедоха были установлены 2 параллельных пластиковых стента. Группа сравнения состояла из 43 пациентов, которым при исследуемом рестентировании в терминальный отдел холедоха был установлен 1 пластиковый стент.

Для оценки результатов были рассмотрены лабораторные (лейкоцитоз и прямой билирубин) показатели, для сравнения которых использовалось отношение значения на второй день после вмешательства к значению показателя до операции, продолжительность бессимптомного периода до появления признаков дисфункции стента (длительность функционирования стента), количество дней госпитализации, а также количество осложнений, выявленных в каждой группе (по классификации Clavien-Dindo и по качественной характеристике).

Критериями включения в данный раздел исследования были: 1) установка стента по экстренным показаниям при дисфункции ранее установленного ретроградно стента при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии, 2) рестентирование холедоха на уровне дистального отдела без дополнительного стентирования главного панкреатического протока, проксимальных отделов желчных протоков либо ДПК.

Плановая госпитализация

Так как металлические стенты в клинике с целью потенциального пролонгирования длительности функционирования устанавливались только в плановом порядке при отсутствии клинико-лабораторной картины дисфункции стента и развития механической желтухи и/или холангита, то были набраны группы с установкой в дистальный отдел

холедоха ППМС (основная группа) и параллельной установкой в дистальный отдел холедоха 2 пластиковых стентов (группа сравнения) среди пациентов с плановой госпитализацией и отсутствием картины дисфункции стента (72 человека (53,3%) из 135 пациентов со стриктурами доброкачественной этиологии).

Основная группа состояла из 40 пациентов, которым при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха был установлен ППМС. Группа сравнения состояла из 32 пациентов, которым при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха было параллельно установлено 2 пластиковых стента.

С целью определения оптимального для лечения первой линии типа стента были сравнены длительность функционирования стента до появления признаков его дисфункции и количество осложнений по классификации Clavien-Dindo и по качественной характеристике.

Критериями включения в данный раздел исследования были: 1) замена стента в плановом порядке при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии; 2) отсутствие клинико-лабораторных признаков дисфункции ранее установленного билиарного стента; 3) рестентирование холедоха на уровне терминального отдела без дополнительного стентирования главного панкреатического протока, проксимальных отделов желчных протоков либо ДПК.

Дистальные нерезектабельные злокачественные билиарные обструкции

Экстренная госпитализация

Из 157 пациентов 82 человека поступили в стационар по каналу экстренной госпитализации с симптомами механической желтухи вследствие закупорки желчного протока. Первично всем пациентам был установлен непокрытый металлический стент, при прорастании которого развивалась повторная механическая желтуха и возникала необходимость выбора стента для рестентирования по типу «стент-в-стент».

Критериями включения были: 1) рестентирование по экстренным показаниям при механической желтухе злокачественной этиологии, возникшей вследствие дисфункции первично установленного ППМС; 2) рестентирование холедоха на уровне дистального отдела без дополнительного стентирования главного панкреатического протока, проксимальных отделов желчных протоков либо ДПК.

Основная группа состояла из 30 пациентов, которым были параллельно установлены в дистальный отдел холедоха по типу «стент-в-стент» 2 пластиковых стента. Группа сравнения состояла из 52 пациентов, которым в дистальный отдел холедоха по типу «стент-в-стент» был установлен 1 пластиковый стент.

Для оценки результатов были изучены лабораторные показатели (лейкоцитоз и прямой билирубин), для сравнения которых использовалось отношение значения показателя на второй день после исследуемого вмешательства к значению показателя до вмешательства, длительность функционирования стента до появления признаков его дисфункции, количество дней госпитализации, а также количество осложнений, выявленных в каждой группе (по классификации Clavien-Dindo и по качественной характеристике).

Плановая госпитализация

По причине установки в нашей клинике металлических стентов только при плановых госпитализациях при отсутствии клинко-лабораторных явлений механической желтухи с целью потенциального пролонгирования продолжительности функционирования стента, для достоверного сравнения двойного параллельного пластикового стентирования с полностью покрытым и частично покрытым металлическим стентом были отобраны пациенты с имплантацией пластиковых стентов, ППМС и ЧПМС в плановом порядке. Первично всем пациентам был установлен непокрытый металлический стент, при прорастании которого развивалась повторная механическая желтуха и возникала необходимость выбора рестентирования по типу «стент-в-стент», однако с целью установки металлического стента только после разрешения клинко-лабораторной симптоматики механической желтухи сперва при дисфункции стента устанавливались 1 или 2 пластиковых стента, а затем при плановой повторной госпитализации пациенты включались в исследование.

Критериями включения в данный раздел были: 1) рестентирование при злокачественной этиологии обструкции и прорастании ранее установленного НПМС; 2) рестентирование холедоха с заменой в плановом порядке пластикового стента, установленного в НПМС по типу «стент-в-стент», без признаков дисфункции стента и развития механической желтухи, а также без стентирования проксимальных отделов желчных протоков, главного панкреатического протока или ДПК.

Группа №1 состояла из 28 пациентов, которым при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха по типу «стент-в-стент»

параллельно установлено 2 пластиковых стента. Группа №2 состояла из 20 человек, которым при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха по типу «стент-в-стент» установлен ППМС. Группа №3 состояла из 27 человек, которым при исследуемом рестентировании в дистальный отдел холедоха по типу «стент-в-стент» установлен ЧПМС.

С целью определения оптимального для лечения первой линии типа стента был проведен сравнительный анализ длительности функционирования стента до появления признаков его дисфункции и количества осложнений по классификации Clavien-Dindo и по качественной характеристике.

Статистические методы

Для проведения статистического анализа качественных данных (качественные шкалы для статистического анализа применялись для сравнения между группами пола, диагноза, тяжести механической желтухи по классификации Э.И. Гальперина, тяжести состояния пациентов по шкале ECOG, количества осложнений по классификации Clavien-Dindo и количества осложнений по качественной характеристике) применялся анализ Хи-квадрат Пирсона, для проведения анализа количественных данных – тест Манна-Уитни (для сравнения 2 групп) либо тест Краскелла-Уоллеса (для сравнения 3 групп). Непараметрические методы анализа применялись в связи с ненормальным распределением дисперсий в одних случаях или неоднородностью дисперсий в других.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ «Microsoft Excel» и IBM SPSS Statistics.

Результаты исследования

Результаты исследования микробиологической картины желчи при повторных эндобилиарных вмешательствах и ее роли в определении рациональной антибиотикотерапии

Всего при исследованных повторных эндобилиарных вмешательствах было выявлено 100% положительных посевов, среди них у 65% пациентов (13 человек) были выявлены высокие титры бактерий (105 КОЕ/мл и выше). Наиболее часто встречающимися бактериями были *Escherichia coli* (*E. coli*) и *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). *E. coli* была выявлена у 85% пациентов (17 человек), из них у 50% пациентов (10 человек) были выявлены высокие титры (105 КОЕ/мл и выше). *K. pneumoniae* была выявлена у 65% пациентов (13

человек), из них у 45% пациентов (9 человек) были выявлены высокие титры (105 КОЕ/мл и выше).

Антибиотикорезистентность была исследована у наиболее часто высеиваемых бактерий – *E. coli* и *K. pneumoniae*.

E. coli. У *E. coli* была выявлена высокая резистентность к пенициллинам, в том числе защищенным. К группе цефалоспоринов резистентность также была крайне высокой: в 82% *E. coli* была резистентна к цефуроксиму, к антибиотикам III поколения резистентность выявлена в 77% (и к цефтазидиму, и цефтриаксону), к цефепиму (IV поколение) также в 77% случаев. Единственным антибиотиком группы цефалоспоринов, продемонстрировавшим резистентность менее 50%, был защищенный ингибитором бета-лактамазы цефтолозан/тазобактам, однако и к данному антибиотику у каждого третьего пациента также была выявлена резистентность (в 33% случаев). При этом анализ на определение бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) показал 9 положительных результатов (52,04%). К группе фторхинолонов *E. coli* также продемонстрировала полирезистентность: 79% к ципрофлоксацину, 79% к левофлоксацину и 100% к моксифлоксацину. В группе аминогликозидов низкая резистентность выявлена только к амикацину (24%). К гентамицину и тобрамицину выявлена резистентность выше 30% (47% и 40% соответственно).

Карбапенемы явились единственной группой из рассмотренных антибиотиков, показавших низкую резистентность для всех проверенных препаратов (имипенем, меропенем, эртапенем) с показателями резистентности во всех случаях не более 20%, однако целесообразно также определение маркеров карбапенемаз, которое в нашем исследовании не проводилось.

K. pneumoniae. Резистентность *K. pneumoniae* к антибиотикам пенициллинового ряда оказалась крайне высокой, в том числе к защищенным ампициллину/сульбактаму (91%), амоксициллину/клавуланату (92%) и пиперациллину/тазобактаму (78%). Аналогичные результаты показала группа цефалоспоринов: минимальный процент резистентности выявлен у защищенного ингибитором бета-лактамазы цефтолазана/тазобактама (63%), в то время как ко всем проверенным незащищенным антибиотикам данного ряда (цефуроксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, цефепиму) резистентность составила более 80%. Маркеры БЛРС были положительными в 5 случаях (38,46%). В группе фторхинолонов ни один из проверенных антибиотиков (ципрофлоксацин, левофлоксацин,

моксифлоксацин) не показал уровень резистентности менее 80%. Результаты в группе аминогликозидов схожи с показателями резистентности данной группы у *E.coli*: низкая резистентность выявлена только у амикацина (23%). К гентамицину резистентность была 54%, а к тобрамицину – 100%.

При этом к карбапенемам резистентность *K. pneumoniae* была значительно выше, чем у *E. coli* – во всех случаях более 30% (к меропенему 38%, к имипенему 58%, к эртапенему 58%). Как и в случае с *E. coli*, для исключения полирезистентности к карбапенемам необходимо дополнительное исследование маркеров карбапенемаз.

Таким образом, в связи с количеством положительных посевов, равным 100%, а также в связи с полирезистентностью основных выявленных бактерий при повторных эндобилиарных вмешательствах целесообразно рутинное проведение забора желчи для выполнения микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности для подбора рациональной антибиотикотерапии.

Результаты сравнения монопластикового и полипластикового стентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных билиарных стриктурах доброкачественной и нерезектабельной злокачественной этиологии

Дистальные билиарные стриктуры доброкачественной этиологии

Статистически значимыми преимуществами основной группы бипластикового стентирования оказались следующие показатели:

1. Длительность функционирования стента до появления симптомов его дисфункции. Средняя длительность функционирования в основной группе составила $91,28 \pm 8,7$ день, в группе контроля $32,5 \pm 7,1$ дня, $p=0,009$.

2. Отношение послеоперационных к дооперационным показателей прямого билирубина. Среднее отношение в основной группе составило 0,63, в группе контроля 0,9, $p=0,02$.

3. Количество осложнений IIIb степени по Clavien-Dindo ($p=0,038$), количество осложнений III-V степеней по Clavien-Dindo ($p=0,026$), а также количество ранних дисфункций стента ($p=0,036$) – во всех случаях меньшее количество осложнений было в основной группе (бипластикового стентирования).

Статистически значимого преимущества каких-либо показателей группы сравнения перед основной выявлено не было.

Таким образом, между моно- и бипластиковым стентированием можно рекомендовать применение бипластикового стентирования при повторных вмешательствах с дисфункцией ранее установленного стента при доброкачественных дистальных стриктурах холедоха.

Дистальные нерезектабельные злокачественные билиарные обструкции

Статистически значимыми преимуществами основной группы бипластикового стентирования оказались следующие показатели:

1. Отношение послеоперационных к дооперационным показателей лейкоцитоза. Среднее отношение составило в основной группе 0,21, в группе контроля 0,97, $p=0,02$.

2. Отношение послеоперационных к дооперационным показателей прямого билирубина. Среднее отношение составило в основной группе 0,75, в группе контроля 0,83, $p=0,03$.

Статистически значимого преимущества каких-либо показателей группы сравнения перед основной выявлено не было.

Таким образом, преимущество бипластикового стентирования по ряду лабораторных показателей дает возможность рекомендовать применение бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым при повторных вмешательствах при рецидивах механической желтухи, обусловленных дисфункцией ранее установленного НПМС, однако нет оснований к подтверждению преимущества данной группы при плановых рестентированиях без отклонений от нормальных значений лабораторных показателей.

Результаты сравнения стентирования с применением бипластикового стентирования, ППМС и ЧПМС при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных билиарных стриктурах доброкачественной и нерезектабельной злокачественной этиологии

Дистальные билиарные стриктуры доброкачественной этиологии

При сравнении количества осложнений между группами статистически значимая разница была выявлена по количеству осложнений IIIb степени по Clavien-Dindo ($p=0,019$), количеству осложнений III-V степеней по Clavien-Dindo ($p=0,019$), а также количеству дислокаций стента ($p=0,001$) – во всех случаях меньшее количество осложнений было в группе сравнения (бипластикового стентирования). Остальные осложнения были без статистически значимых различий.

При сравнении длительности функционирования стента без учета случаев дислокации была выявлена статистически значимая большая длительность функционирования ППМС (средняя длительность функционирования ППМС составила $185,4 \pm 16,7$ дней против $69,0 \pm 9,3$ дней при применении бипластикового стентирования, $p < 0,001$). Однако при оценке длительности функционирования всех случаев, включая пациентов с дислокацией стента, вследствие большого количества дислокаций (45%), потребовавших рестентирования до возникновения дисфункции стента вследствие билиарного сладжа, в группе ППМС средняя длительность функционирования оказалась значительно ниже ($112,3 \pm 20,1$ дней против $64,8 \pm 11,9$ дней при применении бипластикового стентирования) и статистически достоверной разницы по длительности функционирования между группами выявлено не было (см. табл. 1).

Таблица 1. Длительность функционирования стента в группах бипластикового стентирования и применения ППМС при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных билиарных стриктурах доброкачественной этиологии.

Средняя длительность функционирования стента	ППМС, n=40	Бипластиковое стентирование, n=32	p
Средняя длительность функционирования стента без случаев дислокации стента, дни	$185,4 \pm 16,7$	$69,0 \pm 9,3$	$< 0,001$
Средняя длительность функционирования стента, включая случаи дислокации, дни	$112,3 \pm 20,1$	$64,8 \pm 11,9$	0,06

Таким образом, между бипластиковым стентированием и ППМС можно рекомендовать применение бипластикового стентирования при повторных вмешательствах в плановом порядке при доброкачественных дистальных стриктурах холедоха.

Дистальные нерезектабельные злокачественные билиарные обструкции

При сравнении количества осложнений между группами статистически значимая разница была выявлена по количеству дислокаций стента – в группе применения ППМС было значительно больше дислокаций (45%) в сравнении с группами бипластикового стентирования (14,3%) и применения ЧПМС (14,8%) – $p=0,021$. Остальные осложнения как по классификации Clavien-Dindo, так и по качественной характеристике были без статистически значимых различий. При сравнении между группами длительности функционирования стента без учета случаев дислокации наименьшая длительность функционирования была выявлена в группе бипластикового стентирования ($39,13 \pm 7,1$ дней). Наибольшая длительность функционирования выявлена в группе применения ЧПМС ($153,5 \pm 10,9$ дня). Группа применения ППМС заняла промежуточное место ($100,36 \pm 9,7$ дней). При этом статистически значимо различалась длительность функционирования между группами бипластикового стентирования и ЧПМС ($p < 0,001$) и между группами бипластикового стентирования и ППМС ($p = 0,007$).

Однако при сравнении между группами длительности функционирования с учетом случаев дислокации стента, вследствие большого количества дислокаций (40%), потребовавших рестентирования до возникновения дисфункции стента вследствие билиарного сладжа, в группе ППМС средняя длительность функционирования оказалась значительно ниже – $72,2 \pm 12,8$ дня. В группе бипластикового стентирования средняя длительность функционирования снизилась до $35,7 \pm 7,8$ дней, в группе применения ЧПМС – до $148,8 \pm 12,6$ дней. Как следствие, наименьшая длительность функционирования также оказалась в группе бипластикового стентирования, наибольшая – в группе применения ЧПМС, и разница между этими группами также была статистически значимой ($p < 0,001$). Но группа применения ППМС, также занявшая среднее положение по длительности функционирования, продемонстрировала статистически значимую разницу по длительности функционирования уже не с группой бипластикового стентирования, а с группой ЧПМС ($p = 0,006$), вследствие чего группа применения ЧПМС показала статистически значимое преимущество над обеими группами (см. табл. 2).

Таблица 2. Длительность функционирования стента, включая случаи дислокации, в группах бипластикового стентирования, применения ППМС и ЧПМС при повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях.

Средняя длительность функционирования стента	Бипластиковое стентирование, n=28	ППМС, n=20	ЧПМС, n=27	p
Средняя длительность функционирования стента, дни	35,7±7,8	72,2±12,8	148,8±12,6	<0,001
Результаты сравнения групп по длительности функционирования стента	Бипластиковое стентирование, n=28	ППМС, n=20	ЧПМС, n=27	
Бипластиковое стентирование		p=0,1	p<0,001	
ППМС	p=0,1		p=0,006	
ЧПМС	p<0,001	p=0,006		

Таким образом, вышеуказанные факторы дают основание рекомендовать ЧПМС для замены в плановом порядке ранее установленного в НППМС по типу «стент-в-стент» стента у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями в сравнении с бипластиковым стентированием и ППМС.

Заключение

Выполнен анализ лечения пациентов с дистальными билиарными стриктурами различного генеза, проанализированы результаты лечения.

В результате решения поставленной цели и задач доказана необходимость проведения забора желчи при повторных эндоскопических вмешательствах с целью проведения посева и

определения антибиотикочувствительности, а также подбора персонализированной антибиотикотерапии для каждого конкретного пациента с механической желтухой, в особенности, осложненной острым холангитом.

При проведении сравнения и анализа различных типов стентов установлен наиболее длительно действующие и безопасные типы стентов для применения при эндоскопическом рестентировании в плановом и экстренном порядке при дистальных билиарных стриктурах доброкачественного и злокачественного генеза.

Внедрение в практику вышеперечисленных результатов позволяет уменьшить количество госпитализаций пациентов, уменьшить койко-день и общую стоимость лечения при данной патологии, улучшить качество жизни пациентов, снизить процент послеоперационных осложнений, в том числе уменьшить количество инфекционных осложнений, таких как холангит, холангиогенные абсцессы, сепсис, снизить процент летальных исходов, остающийся на сегодняшний день высоким при данных осложнениях, а также избежать нерациональной антибиотикотерапии и, соответственно, развития антибиотикорезистентности у данной группы пациентов.

Выводы

1. При повторных эндобилиарных вмешательствах целесообразно рутинное проведение забора желчи для выполнения микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности вследствие высоких показателей антибиотикорезистентности наиболее часто встречающейся флоры (*E. coli* и *K. pneumoniae*).

2. При повторных эндобилиарных вмешательствах при стриктурах дистального отдела холедоха доброкачественной этиологии и дисфункции ранее установленного стента выявлены преимущества бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым: меньшее количество осложнений IIIb степени, III-V степеней по Clavien-Dindo ($p=0,038$ и $p=0,026$ соответственно), меньшее количество ранних дисфункций стента ($p=0,036$), большая длительность функционирования стента ($p=0,009$) и большая скорость снижения показателей прямого билирубина ($p=0,02$) в послеоперационном периоде – предпочтительно бипластиковое стентирование.

3. При ретроградном рестентировании в плановом порядке при дистальных доброкачественных билиарных стриктурах выявлены

преимущества бипластикового стентирования в сравнении с полностью покрытым металлическим стентом: меньшее количество осложнений III-V степеней по Clavien-Dindo ($p=0,004$) и меньшее количество дислокаций стента ($p=0,001$); а вследствие большого количества случаев дислокации длительность функционирования полностью покрытого металлического стента значимо не отличается от длительности функционирования бипластикового стентирования ($p=0,06$) – предпочтительно применение бипластикового стентирования.

4. При повторных эндобилиарных вмешательствах при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях с дисфункцией ранее установленного непокрытого металлического стента выявлено преимущество бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым по скорости снижения в послеоперационном периоде прямого билирубина ($p=0,03$) и лейкоцитоза ($p=0,02$) – предпочтительно бипластиковое стентирование.

5. При ретроградном рестентировании в непокрытый металлический стент по типу «стент-в-стент» в плановом порядке при дистальных нерезектабельных злокачественных билиарных обструкциях выявлен наиболее длительный период функционирования в группе частично покрытого металлического стента в сравнении с полностью покрытым металлическим стентом ($p=0,006$) и бипластиковым стентированием ($p<0,001$). Группа полностью покрытого металлического стента занимает второе место по длительности функционирования стента, однако продемонстрировала наибольшее количество дислокаций в сравнении с частично покрытым металлическим стентом и бипластиковым стентированием ($p=0,021$) – предпочтительно применение частично покрытого металлического стента.

Практические рекомендации

При повторных эндобилиарных вмешательствах показано рутинное проведение забора желчи для выполнения микробиологического исследования с определением антибиотикочувствительности для подбора рациональной антибиотикотерапии.

Для рестентирования при дисфункции ранее установленного стента при повторных эндобилиарных вмешательствах у пациентов с доброкачественными стриктурами дистального отдела холедоха

предпочтительно применение бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым стентированием.

Для рестентирования в плановом порядке при повторных эндобилиарных вмешательствах у пациентов с доброкачественными стриктурами дистального отдела холедоха предпочтительно применение бипластикового стентирования в сравнении с ППМС.

Для рестентирования при повторных эндобилиарных вмешательствах при дисфункции ранее установленного НПМС у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями предпочтительно применение по типу «стент-в-стент» бипластикового стентирования в сравнении с монопластиковым.

Для рестентирования в плановом порядке при замене пластикового стента в НПМС по типу «стент-в-стент» при повторных эндобилиарных вмешательствах у пациентов с дистальными нерезектабельными злокачественными билиарными обструкциями предпочтительна установка в НПМС по типу «стент-в-стент» ЧПМС в сравнении с бипластиковым стентированием и ППМС.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Повторные эндобилиарные вмешательства требуют дальнейшего изучения. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- анализ микробиологической картины желчи, определение ее антибиотикочувствительности в рамках конкретного медицинского учреждения;
- сравнение регулярно появляющихся новых видов эндобилиарных стентов с уже изученными для дальнейшего поиска наиболее оптимальной стратегии и персонифицированного подхода.

Список опубликованных работ по теме диссертации

- 1. Афанасьева В.А. Предоперационная билиарная декомпрессия при опухолевой желтухе: дренировать или нет? И если дренировать, то каким способом? / А.В. Шабунин, С.С. Лебедев, М.М. Тавобилов, З.А. Багателия, Д.Н. Греков, А.А. Карпов, В.А. Афанасьева // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова (импакт-фактор 0,584). - 2021. - №6. - С.101-105. - 5/0,7с.**
- 2. Афанасьева В.А. Сравнительный анализ повторного ретроградного моно- и мультистентирования при**

доброкачественной стриктуре терминального отдела холедоха / А.В. Шабунин, З.А. Багателяя, С.С. Лебедев, И.Ю. Коржева, З.А. Ибрагимли, В.А. Афанасьева // Московский хирургический журнал (импакт-фактор 0,111). - 2021. - №2. - С. 26-31. - 6/1с.

3. Афанасьева В.А. Сравнительный анализ повторного ретроградного моно- и бистентирования при злокачественной стриктуре терминального отдела холедоха и дисфункции непокрытого саморасширяющегося металлического стента / А.В. Шабунин, З.А. Багателяя, С.С. Лебедев, И.Ю. Коржева, М.М. Тавобиллов, А.А. Карпов, З.А. Ибрагимли, В.А. Афанасьева // Московский хирургический журнал (импакт-фактор 0,111). - 2021. - №3. - С.22-28. - 7/0,9с.

4. Афанасьева В.А. Микробиологическая картина желчи при первичных и повторных эндобилиарных вмешательствах и ее роль в определении рациональной антибиотикотерапии / З.А. Багателяя, В.В. Бедин, С.С. Лебедев, Д.А. Еремин, И.Ю. Коржева, А.О. Угольникова, Д.С. Озерова, В.А. Афанасьева // Московский хирургический журнал (импакт-фактор 0,111). - 2022. - №1. - С.57-68. - 12/1,5с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖВП – желчевыводящие пути

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЗНО – злокачественные новообразования

ПС – пластиковые стенты

ППМС – полностью покрытые металлические стенты

ЧПМС – частично покрытые металлические стенты

НПМС – непокрытые металлические стенты

ЭРХГ – эндоскопическая ретроградная холангиография

E. coli – Escherichia coli

K. pneumoniae – Klebsiella pneumoniae