

Для цитирования: Хатьков И.Е., Дроков М.Ю., Гасиева О.Ю. Влияние полирезистентной микрофлоры желчи на развитие инфекционных осложнений после панкреатодуоденальной резекции. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 96–106. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-96-106

For citation: Khatkov I.E., Drovkov M.Yu., Gasieva O.Yu. Impact of poly resistant bile flora on the development of infectious complications after pancreatoduodenectomy. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 96–106. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-96-106

ВЛИЯНИЕ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОЙ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛЧИ НА РАЗВИТИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

И.Е. Хатьков^{1,2}, М.Ю. Дроков³, О.Ю. Гасиева¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ
Россия, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86

²ФГБОУ «Российский университет медицины» Минздрава России
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России
Россия, 125167, г. Москва, Зыковский Новый пр-д, 4

Аннотация

Цель исследования – оценить влияние полирезистентной микрофлоры желчи на развитие инфекционных осложнений после панкреатодуоденальной резекции у пациентов, которым выполняется стандартная периоперационная антибиотикопрофилактика. **Материал и методы.** В ретроспективное исследование включены пациенты старше 18 лет, которым выполнялась панкреатодуоденальная резекция в период с января 2019 г. по май 2023 г. Критерием включения служили наличие бактериологического исследования желчи на до/интраоперационном этапе и периоперационная антибиотикопрофилактика по схеме амоксициллин + клавулановая кислота в дозе $1 \pm 0,2$ г за 30 мин до кожного разреза, с последующим интраоперационным введением каждые 4 ч, в послеоперационном периоде препарат вводился в течение суток в дозе $1 \pm 0,2$ г каждые 6 ч. Из 249 прооперированных пациентов критериям включения соответствовали 57. Они были стратифицированы в 2 группы: пациенты без резистентных штаммов в желчи (группа 1) и пациенты с резистентной микрофлорой (группа 2). Затем оценивалось течение послеоперационного периода: частота инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ), вероятность повторных операций, госпитализаций, однолетняя выживаемость. Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета R 3.4.2. **Результаты.** Микрофлора желчи у 24 (42 %) пациентов имела экстремальную лекарственную устойчивость, множественная лекарственная устойчивость выявлена у 19 (33 %), микрофлора, не имеющая клинически значимой резистентности, отмечена у 11 (25 %) пациентов; у 3 (5 %) больных не фиксировалось бактериального роста в желчи. В группу 1 вошло 14 (25 %), в группу 2 – 43 (75 %) пациента. У пациентов с нерезистентной микрофлорой (группа 1) поверхностные ИОХВ отсутствовали, тогда как у пациентов с резистентной микрофлорой (группа 2) их частота составила 2 %. Органополостные ИОХВ наблюдались также с большей частотой в группе 2 – 44 % против 19 % в группе 1. Вероятность развития инфекции области хирургического вмешательства в группе 1 составила 28,6 % против 51,7 % в группе 2 ($p=0,200$). Не отмечено значимого различия в вероятности повторной операции: в группе 1 – 31,2 %, в группе 2 – 28,3 % ($p=0,660$) и вероятности повторной госпитализации: в группе 1 – 5 %, в группе 2 – 7,4 % ($p=0,420$). Значимых различий в показателях 1-летней выживаемости между сравниваемыми группами не наблюдалось. **Заключение.** Полирезистентная микрофлора представляет собой серьезную проблему для современной медицины, особенно при хирургическом лечении онкологических пациентов. Наше исследование подчеркивает важность своевременного мониторинга микрофлоры и пересмотра подходов к периоперационной антибиотикопрофилактике инфекционных осложнений.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная резекция, инфекции области хирургического вмешательства, резистентная микрофлора, множественная лекарственная устойчивость, периоперационная антибиотикопрофилактика.

IMPACT OF POLY RESISTANT BILE FLORA ON THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER PANCREATODUODENECTOMY

I.E. Khatkov^{1,2}, M.Yu. Drovkov³, O.Yu. Gasieva¹

¹Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov
86, Entuziastov Highway, Moscow, 111123, Russia

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia
20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³National Research Center for Hematology
4, Zykovskiy Novyy proezd, Moscow, 125167, Russia

Abstract

Aim: to evaluate the impact of multidrug-resistant bile microflora on the development of infectious complications after pancreatoduodenectomy in patients undergoing standard perioperative antibiotic prophylaxis.

Material and Methods. This retrospective study included patients over 18 years of age who underwent pancreatoduodenectomy from January 2019 until May 2023. The inclusion criteria were the presence of pre/intraoperative bacteriological examination of a bile sample and perioperative antibiotic prophylaxis with amoxicillin + clavulanic acid at a dose of 1 ± 0.2 g 30 minutes before skin incision, followed by intraoperative administration every 4 hours. In the postoperative period, the drug was administered during the day at a dose of 1 ± 0.2 g every 6 hours. Of the 249 operated patients, 57 met the inclusion criteria; they were divided into two groups: patients without resistant strains in the bile and patients with resistant microflora. The postoperative period was assessed by tracking the incidence of surgical site infections (SSI), the likelihood of reoperations, hospitalizations, and one-year survival. Statistical data analysis was carried out using the statistical package R 3.4.2. **Results.** The majority of patients – 24 (42 %) had a bile microflora with extended drug resistance, while 19 (33 %) patients had multiple drug resistance. Microflora without clinically significant resistance was found in 11 (25 %) patients, and no bacterial growth in the bile was observed in 3 (5 %) patients. Group 1 included 14 (25 %) and group 2 included 43 (75 %) patients. According to the data obtained, there were no superficial SSIs in patients with non-resistant microflora (group 1), whereas in the group of patients with resistant microflora (group 2) their frequency was 2 %. Organ/cavity SSIs were also observed with greater frequency in group 2 and amounted to 44 % versus 19 % in group 1. The probability of developing a surgical site infection was 28.6 % in group 1, versus 51.7 % in group 2 ($p=0.2$). There were no statistically significant differences in the re-operation and re-hospitalization rates between the groups (31.2 % for group 1 and 28.3 % for group 2, $p=0.66$; 5 % for group 1 and 7.4 % for group 2, $p=0.42$, respectively). No statistically significant difference in the 1-year survival rate between the study groups was found. **Conclusion.** Multidrug-resistant microflora represents a serious burden for modern medicine, especially in the context of treating cancer patients requiring complex surgical interventions. Our study highlights the importance of timely monitoring of microflora and revision of approaches to perioperative antibiotic prophylaxis of infectious complications.

Key words: pancreatoduodenectomy, surgical site infections, resistance of the microflora, multidrug-resistant flora, perioperative antibiotic prophylaxis.

Введение

С момента открытия А. Флемингом пеницилина в 1929 г. разработано множество антибактериальных препаратов, которые оказали огромное влияние на снижение смертности от инфекционных заболеваний во всем мире. К сожалению, широкое распространение и безответственное использование антибиотиков привели к появлению устойчивых штаммов микроорганизмов [1, 2]. В настоящее время инфекционные заболевания, ассоциированные с патогенами, устойчивыми к противомикробным препаратам, представляют глобальную проблему не только для системы здравоохранения, но и для экономики каждой страны. В 2019 г. около 1,3 млн смертей были напрямую связаны с возбудителями, устойчивыми

к противомикробным препаратам [3–5]. В связи с этим усилия, направленные на разработку новых антибиотиков, модификацию использования существующих препаратов, а также борьба со скоростью развития резистентности патогенов приобретают особое значение [6, 7].

Для систематизации проблемы антибиотикорезистентности и выработки унифицированных подходов к ее оценке целесообразно применение международной классификации, разработанной А.Р. Magiorakos et al. и используемой Европейским центром по профилактике и контролю заболеваний, а также Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) [8, 9]. Согласно данной классификации, антибиотикорезистентные бактерии подразделяются на 3 группы: микроорганизмы

с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ, multidrug-resistant, MDR), с экстремальной лекарственной устойчивостью (ЭЛУ, extensively drug-resistant, XDR) и с пан-лекарственной устойчивостью (ПЛУ, pandrug-resistant, PDR). При этом МЛУ – это устойчивость к ≥ 1 антибактериальным препаратам не менее чем из трех различных классов; ЭЛУ – устойчивость ко всем, кроме двух или менее классов антибиотиков; ПЛУ – устойчивость ко всем доступным антибактериальным препаратам. Среди всех бактерий с лекарственной устойчивостью наибольшие опасения вызывают грамотрицательные бактерии [10].

Антибиотикорезистентные штаммы в равной степени касаются пациентов как терапевтического, онкологического, так и хирургического профиля. По данным ряда исследований, среди пациентов, которым выполняется панкреатодуоденальная резекция (ПДР), достаточно высока частота штаммов, резистентных к препаратам, рекомендуемым для периоперационного применения [11–14]. К этому приводит ряд особенностей течения основного заболевания на дооперационном этапе: заболевания билиопанкреатодуоденальной зоны, как правило, дебютируют механической желтухой, и большинство пациентов госпитализируются в дежурные стационары, где выполняется декомпрессия билиарного тракта. После стентирования либо дренирования желчного дерева пациенты направляются в высокотоковые профильные центры панкреатической хирургии для ПДР [15]. Следствием такой маршрутизации явилось снижение летальности после ПДР, но, к сожалению, это повлияло и на концентрацию различных внутрибольничных штаммов в профильных отделениях хирургии поджелудочной железы [16–20].

Цель исследования – оценить влияние полирезистентной микрофлоры желчи на развитие инфекционных осложнений после панкреатодуоденальной резекции у пациентов, которым выполняется стандартная периоперационная антибиотикопрофилактика.

Материал и методы

В одноцентровое ретроспективное исследование, проведенное по типу «случай-контроль», были включены пациенты с онкологическими заболеваниями билиопанкреатодуоденальной зоны, которым выполнялась ПДР в период с января 2019 г. по май 2023 г. Предоперационная билиарная декомпрессия выполнялась исключительно малоинвазивными методами: чрескожное/чреспеченочное дренирование желчных протоков/желчного пузыря под УЗ-контролем и эндоскопическое стентирование. Операционные холецисто- и холангиостомии не выполнялись. Критерием включения служило наличие бактериологического исследования желчи на до/интраоперационном этапе, а также стандартная периоперационная профилактика, утвержден-

ная внутренним приказом центра: амоксициллин + клавулановая кислота.

Выделение чистых культур микроорганизмов проводили с использованием стандартных методов клинической микробиологии, включая посев материала на питательные среды с последующей инкубацией. Идентификацию изолятов и определение чувствительности к антимикробным препаратам осуществляли с использованием автоматизированных анализаторов VITEK 2 и VITEK MS Compact 30 (bioMérieux, Франция) в соответствии с инструкциями производителя. Интерпретацию результатов тестирования чувствительности выполняли по критериям EUCAST, версия 15.0 (действует с 1.01.25) [21]. Для сопоставимости при необходимости также приводили соответствия по CLSI M100 (руководство Clinical and Laboratory Standards Institute, версия M100, последняя редакция 2025) [22]. Стратификацию по степени устойчивости микрофлоры к антибактериальным препаратам проводили согласно классификации, предложенной А.Р. Magiorakos et al. ИОХВ определяли в соответствии с параметрами, изложенными в методических рекомендациях Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ, 2015) [23].

Статистический анализ проводили с использованием статистического пакета R 4.3.2. При анализе применяли методы описательной статистики. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, в отдельных случаях – в виде медианы и минимального и максимального значения. Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовали U-критерий Манна–Уитни. Для анализа таблиц сопряженности использовали критерий χ^2 , для таблиц 2×2 применяли точный тест Фишера. Вероятность развития инфекции, повторной операции, повторной госпитализации и общая выживаемость были оценены методом Каплана–Мейера. Для сравнения двух кривых выживаемости использован log-rank тест, а для оценки влияния на нее отдельных факторов – регрессионную модель Кокса.

Результаты

Из 249 прооперированных пациентов 57 ответствовали критериям включения. Медиана возраста составила 63 (56–68) года. Пациенты распределены по полу почти равномерно: женщин – 28 (49 %), мужчин – 29 (51 %) (табл. 1).

Всем пациентам ПДР выполнялась по поводу онкологических заболеваний билиопанкреатодуоденальной зоны: рак головки поджелудочной железы – 32 (56 %), рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки – 17 (30 %), рак холедоха – 4 (7 %), нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы – 3 (5 %), рак двенадцатиперстной кишки – 1 (2 %). Неоадьювантную химиотерапию получали

Таблица 1/Table 1

Профиль антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов
Antibiotic Susceptibility Profile of Isolated Microorganisms

Микроорганизм/ Microorganism	Амоксициллин + клавулановая кислота/ Amoxicillin + clavulanate	Цефалоспорины 3–4 поколения без ингибиторов/ 3rd/4th generation cephalosporins	Ципрофлоксацин/Ciprofloxacin	Карбапенемы/Carbapenems	Полимиксины/Polymyxins	Ампициллин/Ampicillin	Ванкомицин/Vancomycin	Флуконазол/Fluconazole	Каспофунгин/Caspofungin	Котримоксазол/Cotrimoxazole
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19 %	25 %	6 %	25 %	19 %	6 %	–	–	–	–
<i>Escherichia coli</i>	45 %	18 %	–	18 %	18 %	–	–	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	40 %	20 %	20 %	20 %	–	–	–	–	–
<i>Acinetobacter baumannii</i>	–	0 %	–	100 %	–	–	–	–	–	–
<i>Enterobacter cloacae</i>	–	100 %	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Citrobacter spp.</i>	–	50 %	50 %	–	–	–	–	–	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	100 %	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	100 %
<i>Candida spp.</i>	–	–	–	–	–	–	–	100 %	100 %	–
<i>Enterococcus spp.</i>	–	–	–	11 %	–	22 %	67 %	–	–	–

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

14 (25 %) пациентов. Наиболее часто назначалась комбинация наб-паклитаксела (Абраксан) с гемцитабином – 7 (50 %) пациентов, в 4 (29 %) случаях применялся режим FOLFIRINOX (5-фторурацил, лейковорин, иринотекан, оксалиплатин), в 2 (14 %) – FOLFOX (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин), у 1 (7 %) пациента – гемцитабин с оксалиплатином. Побочные эффекты оценивались по шкале CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 5.0 [24]. Ни у одного пациента не зарегистрировано ни малых (Grade 1), ни более серьезных реакций (Grade 2–5). Побочные эффекты \geq III степени по шкале CTCAE не наблюдались. Предоперационная билиарная декомпрессия была проведена 48 (84 %) пациентам, из них 26 (46 %) выполнено дренирование, 22 (39 %) – стентирование общего желчного протока.

Данные микробиологического исследования желчи на дооперационном этапе были получены у 28 (49 %), на интраоперационном этапе – у 33 (60 %) больных. Все интраоперационные культуры собирались сразу после доступа к желчному тракту или желчному пузырю. Ведущей микрофлорой, выявленной на до- и интраоперационном этапах, были такие микроорганизмы, как *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 1).

Также проведена оценка частоты встречаемости изолятов с антибиотикорезистентностью. На рис. 2

представлено распределение микроорганизмов по категориям множественной (МЛУ/MDR), экстремальной (ЭЛУ/XDR) и пан-лекарственной устойчивости (ПЛУ/PDR). Подробные данные по чувствительности основных выделенных штаммов к ключевым группам антибактериальных препаратов приведены в табл. 2. Проценты рассчитаны как доля штаммов, сохранивших чувствительность к конкретному антибиотику, от общего числа изолятов данного микроорганизма. Большинство выделенных изолятов имели расширенную лекарственную устойчивость – 24 (42 %), МЛУ выявлена у 19 (33 %) пациентов, микрофлора, не обладающая клинически значимой антибиотикорезистентностью (все изоляты чувствительны к основным классам антибактериальных препаратов), выделена у 11 (25 %) пациентов, у 3 (5 %) пациентов роста микрофлоры при посеве желчи не получено (рис. 2).

Периоперационная антибиотикопрофилактика проводилась согласно клиническим рекомендациям «Профилактика инфекций области хирургического вмешательства» (Минздрав РФ, НАСКИ, 2021) и внутренним протоколам Центра. Вводили амоксициллин/клавулановую кислоту в дозе 1,2 г внутривенно за 30 мин до кожного разреза. При длительности операции более двух периодов полувыведения препарата ($T_{1/2}$ амоксициллина \approx 1 ч, клавуланата \approx 1 ч), в соответствии с рекоменда-

Таблица 2/Table 2

Характеристика групп пациентов
Characteristics of Patient Groups

Показатель/Characteristic	Вся когорта/ All patients (n=57)	Группа 1/ Group 1 (n=14)	Группа 2/ Group 2 (n=43)	p-value
Медиана возраста/Age, years, Median (IQR)	63 (56–68)	65 (53–73)	62 (57–68)	0,83
Пол/Gender				
Жен/Female	28 (49 %)	4 (29 %)	24 (59 %)	0,077
Муж/Male	29 (51 %)	10 (71 %)	19 (44 %)	
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ² , Median (IQR)	25 (22–29)	25 (24–27)	24 (22–29)	0,99
Индекс коморбидности Чарльсона/Charlson comorbidity index				
2	1 (12 %)	1 (7 %)	0 (0 %)	0,17
3	2 (7 %)	2 (14 %)	2 (5 %)	
4	17 (30 %)	4 (29 %)	13 (30 %)	
5	15 (26 %)	1 (7 %)	14 (32 %)	
6	12 (21 %)	4 (29 %)	8 (19 %)	
7	6 (10 %)	2 (14 %)	4 (9 %)	
8	2 (4 %)	0 (0 %)	2 (5 %)	
Время до установления диагноза, дни/ Time to diagnosis, days, Median (IQR)	33 (15–66)	23 (10–98)	34 (23–61)	0,46
Группа заболеваний/Disease group				
Рак головки поджелудочной железы/Pancreatic head cancer	32 (56 %)	4 (29 %)	28 (65 %)	0,021
Рак БСДК/Ampullary cancer	17 (30 %)	5 (36 %)	12 (28 %)	
Рак холедоха/Cholangiocarcinoma	4 (7 %)	2 (14 %)	2 (5 %)	
Нейроэндокринная опухоль ПЖ/ Pancreatic neuroendocrine tumor	3 (5 %)	2 (14 %)	1 (2 %)	
Рак ДПК/Duodenal cancer	1 (2 %)	1 (7 %)	2 (5 %)	
ECOG				
0	35 (61 %)	9 (64 %)	26 (60 %)	0,80
1	22 (39 %)	5 (36 %)	17 (39 %)	
Неoadъювантная химиотерапия/Neoadjuvant chemotherapy				
Не проводилась/Not performed	43 (75 %)	1 (7 %)	41 (98 %)	0,15
Проводилась/Performed	14 (25 %)	13 (93 %)	1 (2 %)	
Схема неoadъювантной химиотерапии/Neoadjuvant chemotherapy regimen				
Абраксан + гемцитабин/Nab-paclitaxel + gemcitabine	7 (12 %)	7 (50 %)	–	0,75
FOLFIRINOX	4 (7 %)	4 (29 %)	–	
FOLFOX	2 (4 %)	2 (14 %)	–	
Гемцитабин + оксалиплатин/ Gemcitabine + oxaliplatin	1 (2 %)	–	1 (2 %)	
Диаметр главного панкреатического протока, мм/Main pancreatic duct diameter, mm				
>4мм/>4 mm	39 (68 %)	5 (36 %)	13 (30 %)	0,75
Плотность паренхимы ПЖ/Pancreatic parenchymal texture				
Плотная/Hard	36 (63 %)	9 (64 %)	27 (63 %)	0,92
Мягкая/Soft	21 (37 %)	5 (36 %)	16 (37 %)	
Предоперационная билиарная декомпрессия/Preoperative biliary decompression				
Нет/No	48 (84 %)	5 (36 %)	4 (9 %)	0,032
Да/Yes	9 (16 %)	9 (64 %)	39 (40 %)	
Вид декомпрессии/Type of decompression				
Стентирование/Stenting	22 (39 %)	5 (36 %)	17 (39 %)	0,067
Дренирование/Drainage	26 (46 %)	4 (27 %)	22 (51 %)	
Наличие эпизодов холангита до операции/Preoperative cholangitis				
Нет/No	47 (82 %)	7 (50 %)	40 (93 %)	0,0007
Да/Yes	10 (18 %)	7 (50 %)	3 (7 %)	
Хирургический доступ/Surgical approach				
Лапароскопия/Laparoscopy	54 (95 %)	12 (86 %)	42 (98 %)	0,15
Лапаротомия/Laparotomy	3 (5 %)	2 (14 %)	1 (2 %)	
Интраоперационная кровопотеря, мл/ Intraoperative blood loss, mL, Median (IQR)	100 (50–200)	15 (100–275)	100 (50–200)	0,19
Длительность операции, мин/ Operation duration, min, Median (IQR)	450 (370–500)	408 (376–449)	455 (375–508)	

Примечания: ПЖ – поджелудочная железа; ДПК – двенадцатиперстная кишка; таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

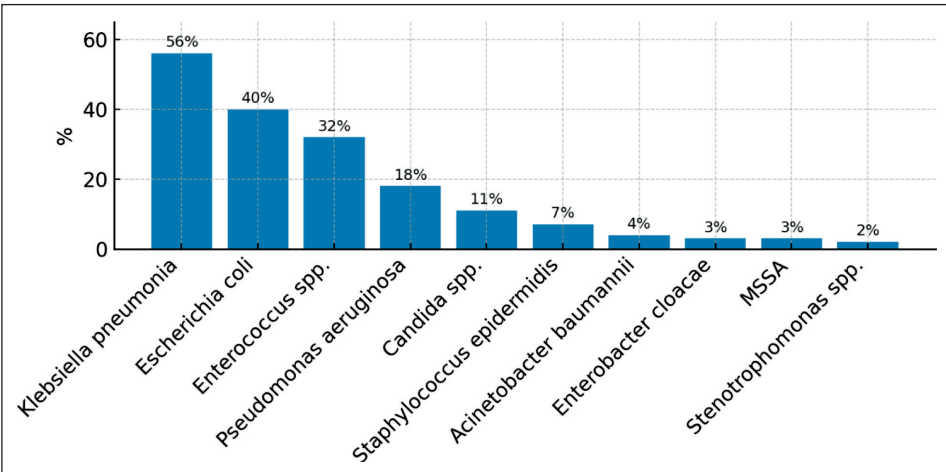


Рис. 1. Микрофлора желчи на до-/интраоперационном этапе.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Bile microflora in the pre- and intraoperative period.
Note: created by the authors

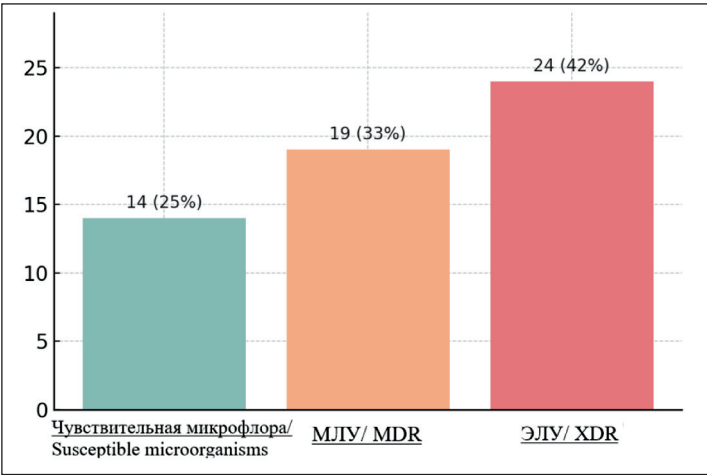


Рис. 2. Частота встречаемости микроорганизмов, резистентных к антибиотикам.
Примечания: МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ЭЛУ – экстремальная лекарственная устойчивость; чувствительная микрофлора – отсутствие резистентности к применяемому периоперационно антибиотику; рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Frequency of isolation of microorganisms resistant to antibiotics.
Notes: MDR – multidrug-resistant; XDR – extensively drug-resistant; susceptible microorganisms – absence of resistance to the perioperatively administered antibiotic; created by the authors

ми Минздрава РФ/НАСКИ, выполняли повторное внутривенное введение препарата каждые 2–4 ч интраоперационно для поддержания концентрации выше минимальной ингибирующей концентрации [23, 25]. В послеоперационном периоде продолжали введение амоксициллин/клавулановой кислоты в дозе 1,2 г каждые 6 ч в течение суток.

Поскольку в рамках исследования оценивались частота встречаемости штаммов с клинически значимой антибиотикорезистентностью и их потенциальное влияние на развитие инфекционных осложнений, пациенты были стратифицированы в 2 группы: группа 1 – пациенты, у которых в желчи выявлена микрофлора, не обладающая признаками множественной или экстремальной лекарственной

устойчивости; группа 2 – пациенты с изолятами, соответствующими критериям МЛУ/ЭЛУ согласно классификации А.Р. Magiorakos et al. [8]. В группу 1 вошло 14 (25 %), в группу 2 – 43 (75 %) пациента (табл. 1). Значимых различий между группами не выявлено.

Далее была проведена оценка частоты встречаемости инфекционных осложнений в исследуемых группах (табл. 3). Согласно полученным данным, в группе пациентов с нерезистентной микрофлорой желчи (группа 1) случаев ИОХВ не зарегистрировано. При этом выделение микроорганизмов из желчи у этих пациентов рассценивалось как колонизация, не сопровождавшаяся клиническими проявлениями инфекции. В группе пациентов

Таблица 3/ Table 3

Частота инфекционных осложнений Incidence of infectious complications			
Показатель/Characteristic	Группа 1/ Group 1 (n=14)	Группа 2/ Group 2 (n=43)	p-value
Без инфекций в области хирургического вмешательства/ No surgical site infection	10 (81 %)	23 (54 %)	p=0,35
Инфекции в области хирургического вмешательства / Surgical site infection	4 (19 %)	20 (46 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

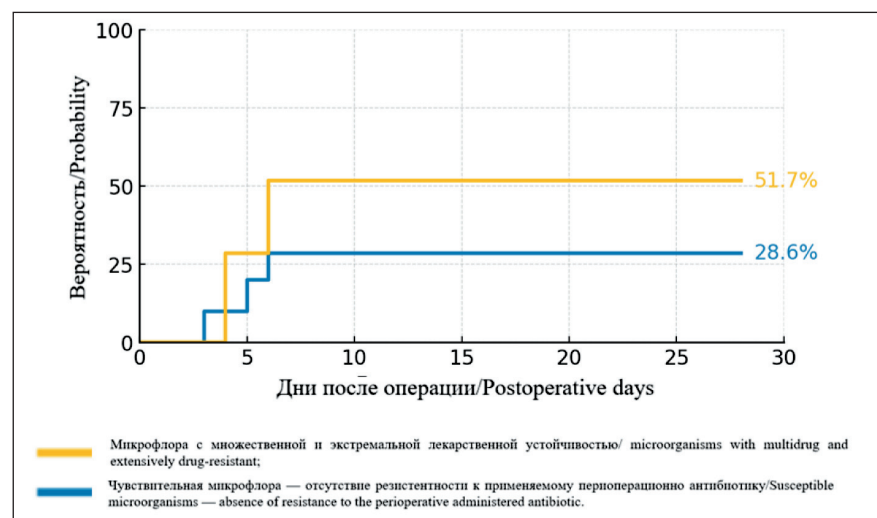


Рис. 3. 28-дневная вероятность развития инфекции после операции в зависимости от резистентности микрофлоры желчи к антибиотикам. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. 28-day probability of postoperative infection depending on bile microflora resistance to antibiotics. Note: created by the authors

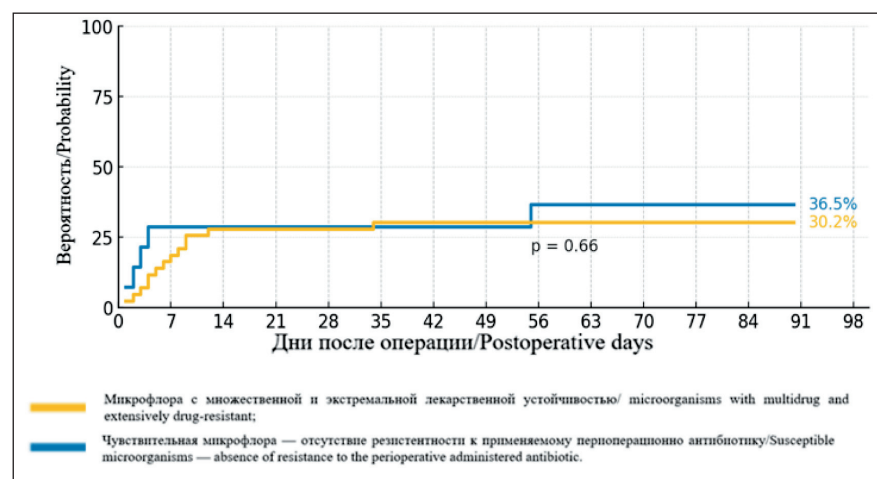


Рис. 4. Кумулятивная 90-дневная вероятность повторной операции в зависимости от резистентности микрофлоры желчи к антибиотикам. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Cumulative 90-day probability of reoperation depending on the resistance of bile microflora to antibiotics. Note: created by the authors

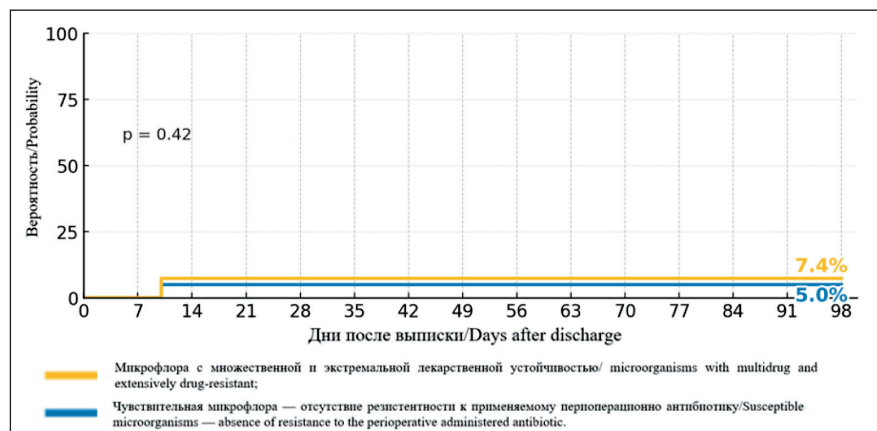


Рис. 5. 90-дневная вероятность повторной госпитализации в зависимости от резистентности микрофлоры желчи к антибиотикам. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. 90-day probability of readmission depending on the resistance of bile microflora to antibiotics. Note: created by the authors

с резистентной микрофлорой желчи (группа 2) поверхностные ИОХВ выявлены в 2 % случаев. Частота органно-полостных ИОХВ в группе пациентов с резистентной микрофлорой составила 44,2 % (19/43; 95 % ДИ: 30,4–58,9), в группе с чувствительной микрофлорой – 21,4 % (3/14; 95 % ДИ: 7,6–47,6) относительный риск (RR)=2,06 (95 % ДИ: 0,72–5,94); p (Fisher)=0,207.

Ассоциации между группами и развитием инфекционных осложнений не выявлено ($p=0,350$). Вероятными причинами отсутствия значимой ассоциации между наличием резистентной микро-

флоры желчи и развитием ИОХВ могут быть ограниченный объем выборки, мультифакторное влияние других клинических параметров (длительность операции, объем кровопотери, наличие сопутствующих заболеваний). Данный результат требует подтверждения в более крупном исследовании с учетом стратификации пациентов по ключевым факторам риска.

Оценка кумулятивного риска ИОХВ к 30-му дню по методу Каплана–Мейера в группе 1 составила 28,6 % (95 % ДИ 11,7–54,6), в группе 2 – 51,2 % (95 % ДИ 36,8–65,4) (log-rank $p=0,217$) (рис. 3).

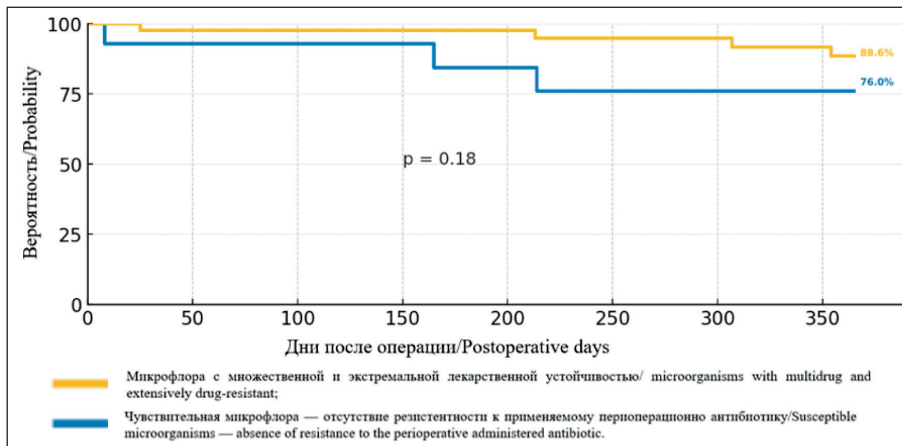


Рис. 6. Одногодичная общая выживаемость пациентов после операции в зависимости от резистентности микрофлоры желчи к антибиотикам.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. One-year overall survival after surgery according to the antibiotic resistance of bile microflora. Note: created by the authors

Не выявлено значимых различий в вероятности повторных операций между группой 1 (36,5 %) и группой 2 (30,2 %) ($p=0,66$) (рис. 4), а также в частоте повторных госпитализаций: в группе 1 – 5,0 %, в группе 2 – 7,4 % ($p=0,420$) (рис. 5).

На рис. 6 представлена одногодичная летальность пациентов после панкреатодуоденальной резекции в зависимости от резистентности флоры. Значимых различий по показателям одногодичной выживаемости между исследуемыми группами не получено.

Таким образом, несмотря на отсутствие значимой ассоциации, установлена тенденция к более высокому риску инфекционных осложнений у пациентов с резистентной микрофлорой желчи.

Обсуждение

Резистентность к антибиотикам представляет собой одну из наиболее серьезных угроз современному здравоохранению. Этот феномен ежегодно вызывает миллионы случаев инфекций, лечение которых со временем усложняется, что приводит к увеличению экономического бремени и ухудшению социальных последствий. Согласно прогнозам, при отсутствии эффективных мер к 2050 г. ежегодная смертность от инфекций, вызванных устойчивыми микроорганизмами, может достигать 10 млн человек [26]. Это подчеркивает необходимость разработки глобальной стратегии контроля резистентности к антибиотикам, особенно в хирургии, где инфекционные осложнения являются одним из ключевых факторов, определяющих неблагоприятные исходы.

Особую значимость проблема резистентности к антибиотикам приобретает в хирургии печени и поджелудочной железы. Ключевая проблема заключается в распространении грамотрицательных бактерий, таких как *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, обладающих МЛУ. Наше исследование показало, что на дооперационном этапе *Klebsiella pneumoniae* была выделена в 57,1 % случаев, *Escherichia coli* – в 39,3 %. Количество выделенных изолятов, обладающих множественной и расширенной лекарственной устойчивостью и резистентных к стандартной периоперационной

профилактике, составило 75 %. I. Mintziras et al. [14] пришли к заключению, что наличие резистентных микроорганизмов в желчи ассоциировано с увеличением риска развития ИОХВ. Наши данные также демонстрируют сопоставимые тенденции: в группе пациентов, у которых в желчи выявлялась резистентная микрофлора, частота инфекций области хирургического вмешательства составила 44 %, тогда как среди пациентов с чувствительной микрофлорой – 19 %. Различия между группами не достигли статистической значимости ($p=0,35$), что в условиях данного исследования может быть связано с ограниченным размером выборки, неоднородностью по сопутствующей патологии, вариабельностью применяемых хирургических методик и возможным влиянием других факторов риска. Эти аспекты требуют подтверждения в более масштабных и стандартизированных исследованиях.

Важным фактором, способствующим столь высокой распространенности колонизации полирезистентными штаммами у данной когорты пациентов, является совокупное влияние инвазивных вмешательств и повторных госпитализаций на дооперационном этапе. Как показали В.Е. Загайнов и соавт. [15], микробный пейзаж в специализированных отделениях хирургии поджелудочной железы со временем претерпевает изменения с увеличением доли штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Это связано как с особенностями течения основного заболевания, так и с необходимостью выполнения предоперационных билиарных декомпрессий. Последние нередко проводятся в стационарах скоромощного профиля, где пациенты контактируют с устойчивой внутрибольничной флорой, что приводит к колонизации желчных протоков и повышает риск развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. После декомпрессии пациенты направляются в профильные центры хирургии поджелудочной железы, зачастую становясь носителями внутрибольничной микрофлоры. Это согласуется с данными нашего исследования: резистентная микрофлора выявлена у 75 % пациентов.

Кроме того, важно учитывать не только частоту осложнений, но и их влияние на прогноз пациентов. W. Kimura et al. [27] продемонстрировали, что тяжелые инфекционные осложнения после ПДР напрямую связаны с повышением 30-дневной летальности и увеличением сроков госпитализации. Эти результаты коррелируют с данными M. Sandini et al. [28], которые отметили, что развитие серьезных осложнений, включая инфекционные, может значительно сократить долгосрочную выживаемость пациентов, особенно в онкологической группе. В нашем исследовании мы провели анализ одногодичной выживаемости и не отметили значимой разницы в сравниваемых группах, возможно, в связи с ограниченным размером выборки и относительно коротким сроком наблюдения, а также влиянием других факторов, не связанных с наличием резистентной микрофлоры.

Наши результаты показывают наличие связи между колонизацией полирезистентной микрофлорой и развитием ИОХВ, однако значимых различий не выявлено, что требует дальнейших исследований с большей выборкой. Хотя наше исследование не включало внедрение персонализированного выбора антибиотиков, основанного на данных о чувствительности выделенных штаммов, полученные результаты подчеркивают актуальность дальнейших исследований в этом направлении и потенциальную эффективность такой стратегии для снижения частоты инфекционных осложнений. Это согласуется с рекомендациями ESCMID/EUCIC по рациональному применению антибактериальных препаратов и результатами ряда исследований, демонстрирующих снижение

частоты инфекционных осложнений при использовании стратегии, учитывающей данные микробиологического мониторинга [28–30].

Заключение

В нашем исследовании у большинства пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, еще до операции выявлялась колонизация желчных путей штаммами с множественной/экстремальной лекарственной устойчивостью, и частота ИОХВ была выше по сравнению с группой пациентов с микрофлорой, не обладающей признаками множественной или экстремальной устойчивости (44 vs 19 %), однако различия не значимые ($p=0,350$). Полученные данные подчеркивают необходимость рутинного микробиологического обследования желчи и строгого соблюдения протоколов периоперационной антибиотикопрофилактики; требуются более масштабные проспективные исследования для оценки влияния колонизации МЛУ/ЭЛУ на послеоперационные исходы. Оптимизация периоперационной антибиотикопрофилактики с учетом данных микробиологического исследования желчи и антибиотикограммы представляется перспективным направлением для снижения частоты инфекционных осложнений и улучшения исходов лечения у данной когорты пациентов. Результаты исследования подтверждают необходимость дальнейших проспективных работ для оценки эффективности такого подхода. Планируется продолжение исследования в проспективном формате для более детального изучения влияния различных факторов на развитие инфекционных осложнений после панкреатодуоденальной резекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Breijyeh Z., Jubeh B., Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*. 2020; 25(6): 1340. doi: 10.3390/molecules25061340.
2. Salam M.A., Al-Amin M.Y., Salam M.T., Pawar J.S., Akhter N., Rabaan A.A., Alqumber M.A.A. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare (Basel)*. 2023; 11(13): 1946. doi: 10.3390/healthcare11131946.
3. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A., Mathers A.J., van Duin D., Clancy C.J. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2023; ciad428. doi: 10.1093/cid/ciad428. Epub ahead of print.
4. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A., Mathers A.J., van Duin D., Clancy C.J. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021; 72(7): 1109–16. doi: 10.1093/cid/ciab295.
5. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399(10325): 629–55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Erratum in: *Lancet*. 2022; 400(10358): 1102. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02653-2.
6. Idris F.N., Nadzir M.M. Multi-drug resistant ESKAPE pathogens and the uses of plants as their antimicrobial agents. *Arch Microbiol*. 2023; 205(4): 115. doi: 10.1007/s00203-023-03455-6.
7. Foschi D., Yakushkina A., Cammarata F., Lamperti G., Colombo F., Rimoldi S., Antinori S., Sampietro G.M. Surgical site infections caused by multi-drug resistant organisms: a case-control study in general surgery. *Updates Surg*. 2022; 74(5): 1763–71. doi: 10.1007/s13304-022-01243-3.
8. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T.,

Monnet D.L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(3): 268–81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.

9. European Food Safety Authority; European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2022–2023. *EFSA Journal*. 2025; 23(3): e9237. doi: 10.2903/j.efsa.2025.9237.

10. Karaman R., Jubeh B., Breijyeh Z. Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. *Molecules*. 2020; 25(12): 2888. doi: 10.3390/molecules25122888.

11. Sugimachi K., Iguchi T., Mano Y., Morita M., Mori M., Toh Y. Significance of bile culture surveillance for postoperative management of pancreatoduodenectomy. *World J Surg Oncol*. 2019; 17(1): 232. doi: 10.1186/s12957-019-1773-7.

12. Windisch O., Frossard J.L., Schiffer E., Harbarth S., Morel P., Bühler L. Microbiologic Changes Induced by Biliary Drainage Require Adapted Antibiotic Prophylaxis during Duodenopancreatectomy. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019; 20(8): 677–82. doi: 10.1089/sur.2019.088.

13. Cengiz T.B., Jarrar A., Power C., Joyce D., Anzlovar N., Morris-Stiff G. Antimicrobial Stewardship Reduces Surgical Site Infection Rate, as well as Number and Severity of Pancreatic Fistulae after Pancreatoduodenectomy. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020; 21(3): 212–17. doi: 10.1089/sur.2019.108.

14. Mintziras I., Maurer E., Kanngiesser V., Lohoff M., Bartsch D.K. Preoperative Bacterobilia Is an Independent Risk Factor of SSI after Partial PD. *Dig Surg*. 2020; 37(5): 428–35. doi: 10.1159/000508127.

15. Загайнов В.Е., Руина О.В., Заречнова Н.В., Кучин Д.М., Киселев Н.В., Наралиев Н.В., Муханзаев Ш.Х. Инфекционные осложнения после плановых оперативных вмешательств на печени и поджелудочной железе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2023;

- 28(4): 71–80. [Zagainov V.E., Ruina O.V., Zarechnova N.V., Kuchin D.M., Kiselev N.M., Naraliev N.U., Mukhanzaev Sh.Kh. Infectious complications after elective surgeries on the liver and pancreas. *Annals of HPB Surgery*. 2023; 28(4): 71–80. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2023-4-71-80. EDN: PWSQQQ.
16. Lillemoe K.D., Rikkers L.F. Pancreaticoduodenectomy: the golden era. *Ann Surg*. 2006; 244(1): 16–17. doi: 10.1097/01.sla.0000226042.37420.f9.
17. Cameron J.L., Riall T.S., Coleman J., Belcher K.A. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. 2006; 244(1): 10–15. doi: 10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea.
18. Griffin J.F., Poruk K.E., Wolfgang C.L. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chin J Cancer Res*. 2015; 27(4): 332–48. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07.
19. Sohn T.A., Yeo C.J., Cameron J.L., Koniaris L., Kaushal S., Abrams R.A., Sauter P.K., Coleman J., Hruban R.H., Lillemoe K.D. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg*. 2000; 4(6): 567–79. doi: 10.1016/s1091-255x(00)80105-5.
20. Takahashi Y., Takesue Y., Fujiwara M., Tatsumi S., Ichiki K., Fujimoto J., Kimura T. Risk factors for surgical site infection after major hepatobiliary and pancreatic surgery. *J Infect Chemother*. 2018; 24(9): 739–43. doi: 10.1016/j.jiac.2018.05.007.
21. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). 'Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0EUCAST', Växjö, Sweden, 2025. [Internet]. [cited 10.08.2025]. URL: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 35th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2025. ISBN: 978-1-68440-262-5.
23. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства: методические руководства. Ассоциация «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней» (НАСКИ). 2023. [Prevention of surgical site infections: methodological guidelines. National Association of Specialists for the Control of Infectious and Non-Infectious Diseases (NASCI). 2023. (in Russian)]. [Internet]. [cited 10.08.2025]. URL: https://nasci.confreg.org/libs/files/2._mr_profilaktika_infekciy_oblasti_hirurgicheskogo_vmeshatelstva_2023.pdf.
24. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. National Cancer Institute. 2009. [Internet]. [cited 10.08.2025]. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnnibpcapcglelefindmkaj/https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf.
25. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: российские клинические рекомендации. Ассоциация «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней» (НАСКИ). 2018. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. М., 2018. 156 с. [The SKAT (Strategy of Antimicrobial Therapy Control) Program for Inpatient Medical Care: Russian Clinical Guidelines. National Association of Specialists for the Control of Infectious and Non-Infectious Diseases (NASCI). 2018. Ed. by S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko. Moscow, 2018. 156 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-00122-157-9.
26. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024; 404(10459): 1199–226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
27. Kimura W., Miyata H., Gotoh M., Hirai I., Kenjo A., Kitagawa Y., Shimada M., Baba H., Tomita N., Nakagoe T., Sugihara K., Mori M. A pancreaticoduodenectomy risk model derived from 8575 cases from a national single-race population (Japanese) using a web-based data entry system: the 30-day and in-hospital mortality rates for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2014; 259(4): 773–80. doi: 10.1097/SLA.0000000000000263.
28. Sandini M., Ruscic K.J., Ferrone C.R., Qadan M., Eikermann M., Warshaw A.L., Lillemoe K.D., Castillo C.F. Major Complications Independently Increase Long-Term Mortality After Pancreatoduodenectomy for Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2019; 23(10): 1984–990. doi: 10.1007/s11605-018-3939-y.
29. Kim D., Park B.Y., Choi M.H., Yoon E.J., Lee H., Lee K.J., Park Y.S., Shin J.H., Uh Y., Shin K.S., Shin J.H., Kim Y.A., Jeong S.H. Antimicrobial resistance and virulence factors of *Klebsiella pneumoniae* affecting 30 day mortality in patients with bloodstream infection. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74(1): 190–99. doi: 10.1093/jac/dky397.
30. Righi E., Mutters N.T., Guirao X., Del Toro M.D., Eckmann C., Friedrich A.W., Giannella M., Kluytmans J., Presterl E., Christaki E., Cross E.L.A., Visentin A., Sganga G., Tsioutis C., Tacconelli E. ESCMID/EUCLIP clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-negative bacteria before surgery. *Clin Microbiol Infect*. 2023; 29(4): 463–79. doi: 10.1016/j.cmi.2022.12.012.

Поступила/Received 24.03.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 10.10.2025

Принята к публикации/Accepted 01.11.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хатьков Игорь Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ; заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2, ФГБОУ «Российский университет медицины» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-4088-8118.

Дроков Михаил Юрьевич, руководитель сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кровотока и трансплантации костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-9431-8316.

Гаснева Ольга Юрьевна, заведующая отделением клинической фармакологии, ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0002-8881-0499.

ВКЛАД АВТОРОВ

Хатьков Игорь Евгеньевич: концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Дроков Михаил Юрьевич: статистическая обработка данных.

Гаснева Ольга Юрьевна: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Igor E. Khatkov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov; Head of the Department of Faculty-Based Surgery No. 2, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-4088-8118.

Mikhail Yu. Drovkov, Head of the Research Sector for Chemotherapy of Hemoblastosis, Hematopoietic Depression and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-9431-8316.

Olga Yu. Gasieva, Head of the Clinical Pharmacology Department, Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0002-8881-0499.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Igor E. Khatkov: concept and design of the study, editing, approval of the final version of the manuscript.

Mikhail Yu. Drovkov: statistical data analysis.

Olga Yu. Gasieva: concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.