



© Р.В. Курсенко, А.А. Трушин, И.В. Вервекин, О.А. Удоратин,  
Д.А. Зайцев, Т.В. Купенская, О.А. Тен, А.А. Захаренко

## Персонализированная профилактика инфекции области хирургического вмешательства на основе микробиома желчи при панкреатодуоденальной резекции: протокол исследования

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Roman V. Kursenko, Anton A. Trushin, Iliya V. Vervekin, Oleg A. Udoratin, Danila A. Zaitsev, Tatyana V. Kupenskaya, Oleg A. Ten, Aleksandr A. Zaharenko

## Personalised Surgical Site Infection Prophylaxis Based on Bile Cultures in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Clinical Trial Protocol

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Частота инфекционных осложнений области хирургического вмешательства (ИОХВ) после панкреатодуоденальных резекций (ПДР) остаётся высокой. Микробная обсеменённость желчи: бактериобилия, возникающая на фоне предоперационного билиарного дренирования (ПБД), у данной когорты пациентов встречается с высокой частотой. Несмотря на многофакторность причин, влияющих на развитие ИОХВ после ПДР, бактериобилия, представляется одним из наиболее значимых факторов развития ИООВ. Бактериальная культура интраоперационного посева желчи и микробиом ИОХВ представлены, в большинстве случаев, патогенами, резистентными к стандартной периоперационной антибиотикопрофилактике. С целью снижения частоты ИОХВ после ПДР необходим дальнейший поиск методов воздействия на бактериобилию, в том числе пересмотр подходов в периоперационном назначении антибактериальных средств.

**Материалы и методы.** Планируется одноцентровое когортное сравнительное клиническое исследование с ретроспективной и проспективной группами. Будут проанализированы группы пациентов с опухолями периапулярной зоны, которым выполнялось предоперационное билиарное дренирование с последующей ПДР. В обеих группах будет производиться анализ микробиома желчи из билиарного дренажа. В контрольной ретроспективной группе будет применяться стандартная периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП), в то время как в исследуемой проспективной группе будет применяться персонализированная ПАП на основе данных посева желчи из билиарного дренажа, полученных перед ПДР. В обеих группах как первичная конечная точка будет произведена оценка частоты ИОХВ после ПДР. Ожидаемая частота инфекционных послеоперационных осложнений в основной группе — 15 %, в контрольной группе — 40 %. При вероятности ошибки первого рода ( $\alpha$ ) = 0,05, ошибки второго рода ( $\beta$ ) = 0,2, мощность исследования составит  $(1-\beta) = 0,8$ . Исходя из расчета по формуле Лера, объем каждой группы должен составить не менее  $n = 49$ .

**Выводы.** На основании результатов исследования будет произведена оценка необходимости применения персонализированной ПАП у пациентов с ПБД, которым планируется ПДР по поводу периапулярных опухолей.

**Introduction.** There is a high rate of surgical site infections (SSI) following pancreaticoduodenectomy (PDE). Bile microbial contamination is bacteriobilia resulting from preoperative biliary drainage (PBD). It has a high incidence in this cohort of patients. Despite the multifactorial nature of the causes influencing the development of surgical site infections (SSI) after PDE, bacteriobilia appears to be one of the most significant factors in the development of SSI. Intraoperative bile microbial and SSI microbial cultures are dominated by pathogens resistant to standard perioperative antibiotic prophylaxis. In order to reduce the incidence of SSI after PBD, further research into methods of influencing bacteriobilia, including an alternative approach to antibiotic prophylaxis, is required.

**Materials and Methods.** A single-centre comparative cohort trial with retrospective and prospective cohorts is planned. Groups of patients with periaampullary tumors who underwent preoperative biliary drainage followed by PDE will be studied. In both groups the bacterial culture of the bile from the biliary drainage will be analyzed. The retrospective control group will receive standard perioperative antibiotic prophylaxis (PAP), while the prospective study group will receive personalized PAP based on pre-PDE bile culture data. In both groups, the primary endpoint will be the incidence of SSI following PDE. The expected rate of post-operative infectious complications is 15 % in the main group and 40 % in the control group. If the probability of first-order error ( $\alpha$ ) = 0.05, second-order error ( $\beta$ ) = 0.2, the power of the study is  $(1-\beta) = 0.8$ . Based on the calculation using Lehr's formula, the volume of each group should be at least  $n = 49$ .

**Conclusion.** Based on the results of the trial, the need for personalised PAP in patients with PBD scheduled for periaampullary PDE will be assessed.

**Ключевые слова:** механическая желтуха; бактериобилия; панкреатодуоденальная резекция; инфекция области хирургического вмешательства; периоперационная антибиотикопрофилактика

**Для цитирования:** Курсенко Р.В., Трушин А.А., Вerveкин И.В., Удоратин О.А., Зайцев Д.А., Купенская Т.В., Тен О.А., Захаренко А.А. Персонализированная профилактика инфекции области хирургического вмешательства на основе микробиома желчи при панкреатодуоденальной резекции: протокол исследования. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 878-886.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-878-886

**Keywords:** obstructive jaundice; bacteriobilia; pancreaticoduodenectomy resection; surgical site infection; perioperative antibiotic prophylaxis

**For Citation:** Roman V. Kursenko, Anton A. Trushin, Iliya V. Vervekin, Oleg A. Udoratin, Danila A. Zaitsev, Tatyana V. Kupenskaya, Oleg A. Ten, Aleksandr A. Zaharenko. Personalised surgical site infection prophylaxis based on bile cultures in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a clinical trial protocol. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 878-886. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-878-886

✉ Контакты: Курсенко Роман Вадимович, romakurss@gmail.com

## Введение

Общепринятым и стандартным объёмом оперативного вмешательства при доброкачественных и злокачественных новообразованиях головки поджелудочной железы и периампулярной области является панкреатодуоденальная резекция (ПДР). Несмотря на то, что с момента внедрения данной операции удалось значительно снизить периоперационную летальность, частота послеоперационных осложнений после ПДР остаётся высокой [1, 2, 3]. Послеоперационные осложнения ПДР отрицательно воздействуют на качество жизни, ограничивают возможности адъювантного противоопухолевого лечения, ассоциированы со снижением общей выживаемости, и в контексте их сохраняющейся высокой частоты представляют большую проблему в лечении данной когорты пациентов [4, 5, 6].

Наиболее распространённым компонентом послеоперационных осложнений является инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ), частота которой после ПДР может достигать 11–48 % [7, 8, 9].

ИОХВ после ПДР обусловлена комплексом различных причин. В частности, внутрибрюшные инфекционные осложнения часто возникают вследствие несостоятельности панкреатоюноанастомоза и развития панкреатической фистулы. Однако множество случаев ИОХВ после ПДР развиваются и в отсутствие панкреатической фистулы [10]. Риск ИОХВ может быть обусловлен предоперационным билиарным дренированием (ПБД), в результате чего происходит бактериальная контаминация изначально стерильных желчных протоков [11, 12, 13]. Инфицирование желчи при этом ассоциировано с высокой частотой развития в ней микроорганизмов с широкой антибиотикорезистентностью, которые с высокой частотой совпадают с микробиомом ИОХВ (59 %) [14, 15, 16].

В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями периоперационная антибиотикопрофилактика (ПАП) при операциях на органах брюшной полости, в т. ч. и при ПДР, должна выполняться с использованием цефало-

споринов 1 и 2 поколения или защищённых пенициллинов [17]. При этом было показано, что антибиотикорезистентность инфицированной желчи к стандартным антибиотикам для ПАП, в частности цефалоспорином 1-2 поколения, после дренирования желчных протоков может достигать 80–100 % [18].

Таким образом, с целью снижения частоты ИОХВ после ПДР очевидна необходимость пересмотра режимов ПАП, особенно у пациентов с выполненным ранее ПБД.

Целью исследования является оптимизация профилактики инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) у пациентов с предоперационным билиарным дренированием (ПБД) с использованием персонализированной антибиотикопрофилактики, основанной на микробиоме желчи (бактериобилии) из билиарного дренажа.

Первичными конечными точками исследования будут: частота ИОХВ в течение 30 дней после ПДР. Вторичными конечными точками будут количество послеоперационных осложнений (по Clavien-Dindo) в течение 30 дней; послеоперационная летальность в течение 30 дней; койко-день после панкреатодуоденальной резекции, повторная операция, повторная госпитализация, суммарная экономическая стоимость лечения.

*Дизайн исследования.* Запланировано одноцентровое когортное сравнительное клиническое исследование с ретроспективной и проспективной группами.

Будет проанализирована ретроспективная группа пациентов с 2019 по 2022 гг. с опухолью периампулярной зоны с развитием механической желтухи, которым выполнялось ПБД с последующим выполнением ПДР со стандартными мерами антибиотикопрофилактики ИОХВ: введение р-ра цефазолин 2,0 г в/в струйно за 30 мин. до разреза кожи или цефураксим 1,5 +/- метронидазол 0,5 или амоксиклав 1,2 или, при непереносимости б-лактамов — ванкомицин 1,0 + метронидазол 0,5 за 2 часа до разреза кожи. В данной группе пациентам также производился забор желчи на бактериологическое

исследование из билиарного дренажа, а также интраоперационно при пересечении холедоха с целью анализа микробиома желчи у данной категории пациентов. Также в случае развития ИОХВ производилось бактериологическое исследование материала с области ИОХВ с целью анализа состава микробиома, а также его совпадения с микробиомом желчи при бактериобилии.

Группа активного контроля: проспективная группа пациентов с опухолями периапулярной зоны, с выполненным ранее ПБД, которым показана плановая ПДР. При этом у пациентов до операции будет анализироваться микробиом желчи из наружного билиарного дренажа с последующим применением ПАП в соответствии со спектром чувствительности микроорганизмов желчи и после консультации и согласования с клиническим фармакологом, препарат будет вводиться до разреза кожи в соответствии с временем полувыведения. В случае внутреннего билиарного дренирования будет произведён посев желчи в предоперационном периоде с помощью видеодуоденоскопии из просвета стента в холедохе.

Материал исследования будет получен на основании медицинской базы данных электронных историй болезни qMS в ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова за указанный выше период.

## Материалы и методы

*Критерии включения и исключения.* В исследование будут включены взрослые пациенты старше 18 лет, которым выставлены показания к ПДР в плановом порядке по поводу новообразований периапулярной области.

*Критерии включения:*

- возраст старше 18 лет;
- подписанное пациентом или его законным представителем информированное добровольное согласие;

- установленный по данным МСКТ с в/в контрастированием живота и/или морфологического исследования диагноз периапулярной опухоли: рак головки поджелудочной железы, внепеченочная дистальная холангиокарцинома, рак большого сосочка 12-перстной кишки, рак нисходящего отдела 12-перстной кишки, а также другие опухоли периапулярной области, единственным вариантом лечения которых является ПДР. В случаях, когда в послеоперационном периоде окончательный гистологический диагноз будет расходиться с предоперационным, пациенты не будут исключены из анализа, т. к. влияние морфологического характера заболевания на развитие бактериобилии вследствие выполненного предоперационного билиарного дренирования

представляется маловероятным. Однако дополнительно будет произведён подгрупповой анализ для данной когорты пациентов.

- Течение заболевания с развитием механической желтухи и последующим выполнением предоперационного билиарного дренирования (ПБД).

*Критерии невключения:*

- миниинвазивная ПДР (лапароскопическая);
- пациенты с длительным приёмом глюкокортикостероидов;

- почечная недостаточность с СКФ  $\leq 40$  мл/мин или проведение гемо- или перитонеального диализа;

- беременность, период лактации;

- наличие клинически значимого активного очага бактериальной инфекции (в т. ч. клиническую картину холангита) к моменту оперативного вмешательства или приём антибактериальной терапии в течение менее 7 дней до операции;

- наличие психических или терапевтических причин, затрудняющих принятие решения о включении пациента в протокол исследования;

- наличие у пациента абсолютных противопоказаний к оперативному вмешательству.

После проведения онкологического консилиума и выставления показаний к хирургическому вмешательству, принимается предварительное решение о включении больного в исследование.

## Этические аспекты

От каждого пациента будет получено письменное информированное согласие. В ретроспективной группе информированным добровольным согласием является согласие на лечебно-диагностические мероприятия, которое пациенты подписывают перед лечением, и в котором, в соответствии с документальной формой университета, указано, что данные пациентов в дальнейшем могут быть использованы в научно-исследовательской деятельности с соответствующим сохранением конфиденциальности информации о персональных данных. Исследование будет проводиться в соответствии с правилами надлежащей клинической практики с осуществлением мониторинга нежелательных явлений и осложнений. Данное исследование будет проводиться в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА (1964 г.) в редакции 2013 г. и действующими в России правилами «Надлежащей клинической практики». Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Проведение исследования, а также документы исследования, включая, в т. ч. протокол исследования, форму информированного листа пациента, должны до начала исследования по-

лучить одобрение Совета по этике при МЗ РФ и этического комитета исследовательского центра. Пациент должен быть проинформирован об этом.

### План исследования

Блок-схема проведения исследования показана на рисунке. Будут проанализированы отдельно ретроспективная группа пациентов с выполненной ПДР и стандартной ПАП в период 2019–2022 гг., а также проспективная группа в период с 2022 по 2024 гг. с выполненной ПДР и персонализированная ПАП, основанная на посевах желчи из билиарного дренажа до операции.

#### *Исследование микробиома желчи*

У включённых в исследование пациентов с наружным ПБД в предоперационном периоде (за 5 дней до операции) будет произведён забор желчи из дренажа в асептических условиях после обработки просвета дренажа р-ром АХД с последующим его высушиванием. Забор 2–3 мл желчи будет производиться стерильным шприцом с последующим помещением в 3 стерильные (не более 3 сут. после стерилизации) пробирки с резиновыми пробками под бумажным колпачком; доставка материала в лабораторию будет осуществлена в течение 2 ч. в закрытом промаркированном контейнере без воздействия прямых солнечных лучей, низких и высоких температур. Также сбор желчи может быть осуществлён в транспортную среду Amies (Эймс) в объёме не более 0,3 мл с последующей доставкой в лабораторию в течение 48 ч. при температуре хранения + 2 °С - + 8 °С. В случае внутреннего билиарного дренирования будет произведен посев желчи в предоперационном периоде с помощью видеодуоденоскопии из просвета стента в холедохе.

У всех пациентов будет произведён забор желчи интраоперационно во время пересечения общего печёночного протока по описанной выше методике.

В каждой группе будет проведено сравнение микробиома предоперационно полученной желчи из дренажа, интраоперационно полученной желчи из холедоха, микробиома ИОХВ, в случае ее развития.

#### *Периоперационная антибиотикопрофилактика*

В течение не более 60 мин. до разреза пациентам в ретроспективной группе вводился стандартный препарат для ПАП (введение р-ра цефазолин 2,0 г в/в струйно за 30 мин. до разреза кожи или цефуроксим 1,5 +/- метронидазол 0,5 или амоксицилин 1,2 или, при непереносимости б-лактамов, ванкомицин 1,0 + метронидазол 0,5 за 2 ч. до разреза кожи.

Пациентам в проспективной группе порядок проведения ПАП будет аналогичным, но препарат для ПАП будет определяться персонализированно на основании данных посева желчи из билиарного дренажа, полученного до операции с последующим согласованием с клиническим фармакологом.

Повторное введение антибиотика будет производиться каждые 2 периода его полувыведения (2–4 ч.) до момента зашивания кожи. Введение антибиотика будет прекращено в течение 24 ч. после окончания наркоза.

#### *Соблюдение других мер профилактики ИОХВ*

– Исследование будет проводиться в условиях зонирования операционной в строгом соответствии с санитарным законодательством.

– За 1 мес. до операции пациенту будет рекомендовано отказаться от курения.

– Будет произведена оценка (скрининговый протокол NRS-2002 (ESPEN)) и коррекция нутритивного статуса с применением мультинутриционных иммунных пероральных питательных смесей.

– Приём душа с мылом вечером накануне операции.

– При наличии показаний удаление волос в зоне оперативного вмешательства будет произведено электрическим клиппером с одноразовой головкой в день оперативного вмешательства.

– Рутинная предоперационная подготовка кишечника производиться не будет.

– Пациентам с известным назальным носительством *Staphylococcus aureus* (инфицирование в анамнезе, профессиональный контакт с MRSA) — периоперационно интраназальная обработка мазью 2 % мупироцина в комбинации (или без) с душем с хлоргексидином.

– Обработка рук хирургов согласно НКР по профилактике ИОХВ (контроль элиминации украшений, искусственных ногтей и лака, повреждений и воспалительных процессов на руках, использование стерильных салфеток для высушивания рук, обработка алкоголесодержащим антисептиком, надевание и срочная замена стерильных перчаток в случае их повреждения.

– Обработка операционного поля спиртосодержащими антисептиком (хлоргексидин биглюконат).

– Поддержание нормотермии пациента во время операции с помощью специальных систем обогрева и инфузии тёплых растворов.

– Поддержание интраоперационной и послеоперационной нормоволемии, исключение гиперволемии.

– Поддержание периоперационной оксигенации 80 % FiO<sub>2</sub> интраоперационно и в течение 2–6 ч. после наркоза.

*Оперативное вмешательство ПДР*

Оперативный доступ в виде J-образной лапаротомии направо, отграничение раны с использованием кольцевого ретрактора, при пересечении желчного протока общий печёночный проток пережимается зажимом типа «бульдог», а дистальный холедох лигируется с целью профилактики желчеистечения в брюшную полость. Не допуская желчеистечения в свободную брюшную полость, производится забор желчи на бактериологическое исследование по описанной ранее методике. После удаления панкреатодуоденального комплекса, формируются анастомозы. Инвагинационный панкреатикоюноанастомоз в модификации M-U нитью Prolene 3/0, гепатикоюноанастомоз — узловыми швами нитью PDS 5/0 при ширине ОПП менее 0,8 см, или непрерывным швом при ширине ОПП более 0,8 см, гастроэнтероанастомоз — непрерывным однорядным швом нитью PDS 3/0. Все анастомозы формируются на одной кишечной петле. 2–3 перфорированных силиконовых дренажа (Джейсона – Пратта) устанавливаются спереди и сзади от панкреатикоюноанастомоза. Боковые мышцы живота с их апоневрозами в поперечной части раны ушиваются в 2 ряда непрерывным швом нитью PDS 1, белая линия живота в области продольной раны ушивается однорядным непрерывным швом нитью PDS 1. При подозрении на загрязнение краев раны производится обработка водным р-ром повидон-йод. Кожа ушивается непрерывным внутрикожным швом нитью ПГА 3/0. Каждое оперативное вмешательство выполняется одной и той же хирургической бригадой подразделения гепатопанкреатобилиарной хирургии.

Активизация производится в 1-й день послеоперационного периода. Энтеральное питание иммунными питательными смесями начинается в 1-й день послеоперационного периода.

Дренажи из брюшной полости удаляются не ранее 3–4 сут. при условии уровня амилазы по ним менее 3-х кратной нормы в плазме, а также отсутствия УЗ-признаков жидкостных скоплений в брюшной полости.

*Диагностика ИОХВ: поверхностные, глубокие, внутрибрюшные*

Диагностика ИОХВ производится в соответствии с НКР Минздрава РФ по профилактике и лечению ИОХВ от 2018 г. в течение первых 30 дней послеоперационного периода [17].

Критерии поверхностной раневой ИОХВ: включает только кожу и подкожную клетчатку, гнойное отделяемое из раны и/или выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной асептически из поверхностного разреза или подкожной клетчатки культуральным или другим методом и/или хирург намеренно

открывает рану, при этом микробиологическое исследование не проведено.

Критерии глубокой раневой ИОХВ: вовлекает в гнойный процесс глубокие мягкие ткани (фасциальный и мышечный слои); гнойное отделяемое из глубины разреза, но не из органа (полости) в месте данного хирургического вмешательства; спонтанное расхождение краев раны или намеренное ее открытие хирургом, когда у пациента имеются признаки инфекции и любым методом выделен микроорганизм; лихорадка ( $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и локализованная боль, за исключением тех случаев, когда посев из раны дает отрицательные результаты; при непосредственном осмотре, во время повторной операции, при гистопатологическом или лучевом методе исследования обнаружен абсцесс или иные признаки инфекции в области глубокого разреза.

Критерии ИОХВ органа (полости): вовлекает в гнойный процесс органы (полости), которые были открыты или затронуты во время операции, исключая кожу, подкожную клетчатку и глубокие мягкие ткани (фасциальный и мышечный слои). Гнойное отделяемое из дренажа, установленного в органе (полости); выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной асептически из органа (полости) любым методом.

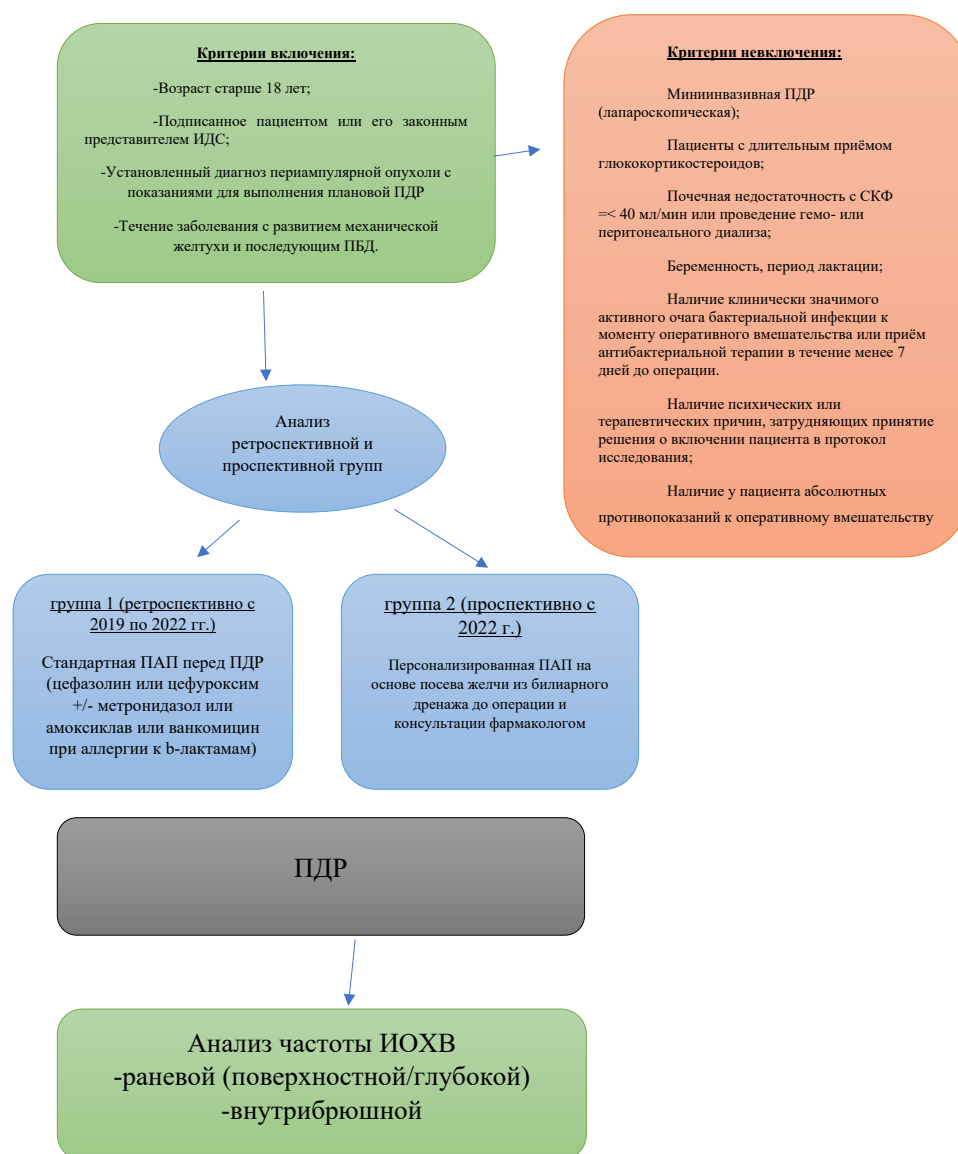
Осложнения после оперативного лечения стадияруются в соответствии с классификацией хирургических осложнений Clavien-Dindo. Учету подлежат хирургические осложнения, возникшие во время госпитализации, либо в течение 30 дней после выписки.

Послеоперационная летальность будет оцениваться как наступление смерти в течение 30 дней послеоперационного периода. Повторная операция будет расцениваться как повторное оперативное вмешательство, требующее интервенционного чрескожного дренирования или релапаротомии.

Койко-день после панкреатодуоденальной резекции будет расцениваться как период от выполнения ПДР до функционального восстановления, что подразумевает:

- полную активизацию пациента;
- полное восстановление самостоятельного перорального питания;
- отсутствие признаков послеоперационного воспалительного синдрома;
- уровень послеоперационного болевого синдрома, не требующий парентерального применения анальгетиков.

Повторная госпитализация будет расцениваться как случай повторного обращения пациента в ЛПУ и его госпитализация, в связи с инфекционными хирургическими осложнениями выполненной ПДР.



Блок-схема проведения исследования  
Block diagram of the research

Экономическая стоимость будет определяться как итоговая стоимость стационарного лечения, учитывая повторные госпитализации по поводу ИОХВ.

- летальность в течение 30 дней после операции;
- койко-день;
- повторная госпитализация после ПДР.

### Конечные точки исследования

*Первичные конечные точки:* частота ИОХВ в течение 30 дней после ПДР.

*Вторичные конечные точки:*

- антибиотикорезистентность микробиома ИОХВ к применяемым препаратам для периоперационной антибиотикопрофилактики;
- частота других послеоперационных осложнений в течение 30 дней после ПДР, классифицированная по Clavien-Dindo;
- повторное оперативное вмешательство с целью санации ИОХВ (чрескожное дренирование, релапаротомия);

### Статистический анализ

Средние значения параметров частоты ИОХВ в группах будут сравнивать с использованием t-теста Стьюдента в случае нормального распределения или U-теста Манна – Уитни в случае ненормального распределения. Категориальные переменные будут проанализированы с использованием теста хи-квадрат. За статистически значимый уровень достоверности принято значение  $p < 0,05$ . Статистический анализ будет проведен с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и IBM® SPSS® Statistics.

Альтернативная гипотеза — снижение частоты послеоперационных инфекционных осложнений (инфекция послеоперационной раны, внутрибрюшные абсцессы) в основной группе на 25 %.

Ожидаемая частота инфекционных послеоперационных осложнений в основной группе — 15 %, в контрольной группе — 40 % [20, 21, 22]. При вероятности ошибки первого рода ( $\alpha$ ) = 0,05, ошибки второго рода ( $\beta$ ) = 0,2, мощность исследования составит  $(1-\beta) = 0,8$ . Исходя из расчета по формуле Лера, объем каждой группы должен составить не менее  $n = 49$ .

### Обсуждение

ИОХВ является одним из самых частых послеоперационных осложнений при ПДР, оказывающим значительное влияние на сроки госпитализации, летальность, отдалённые результаты лечения, увеличение экономических расходов в здравоохранении.

В проведённых ранее исследованиях показана высокая резистентность микробиома ИОХВ после ПДР к стандартным препаратам для антибиотикопрофилактики [19].

Ранее проведенные исследования по изучению альтернативных подходов в антибиотикопрофилактике ИОХВ с учётом особенностей бактериобилии при выполнении ПДР направлены на анализ частоты ИОХВ в зависимости от резистентности микробиоты желчи на предоперационном и интраоперационном этапах лечения [20, 21, 22]. Было показано, что в случае чувствительности микроорганизмов к назначаемому антибиотику частота ИОХВ снижается на 25 %: в основной группе это значение составляет 15 %, по сравнению с контрольной, в которой оно равно 40 %, что и послужило основанием для определения эффекта специфической ПАП в нашем исследовании. Однако указанные исследования строятся только на ретроспективной оценке зависимости частоты ИОХВ от антибиотикочувствительности бактерий желчи и не предлагают новую схему лечения пациентов.

Настоящая работа направлена на исследование персонализированной антибиотикопрофилактики ИОХВ на основе анализа микробиома желчи у конкретного пациента, полученной из дренажа при предоперационном билиарном дренировании. Известно, что состав микробиома желчи и его спектр антибиотикочувствительности является уникальным не только в различных территориальных популяциях, но и в каждом лечебном учреждении [23].

Анализ микробиома желчи до операции позволит персонализировать периоперационную антибиотикопрофилактику с более эффектив-

ным воздействием на полимикробные и полирезистентные ассоциации патогенов в желчи, которые являются основными факторами риска ИОХВ после ПДР. Такой персонализированный подход также представляется целесообразным с точки зрения профилактики риска распространения полирезистентного бактериального желчного микробиома.

В исследованиях, в которых проводился анализ специфической антибиотикопрофилактики на основе предоперационного посева желчи из билиарного дренажа, проводился анализ ИОХВ после различных оперативных вмешательств на билиарном тракте по поводу как новообразований головки поджелудочной железы, так и опухолей внепеченочных желчных протоков. При этом получен положительный результат в виде снижения частоты ИОХВ с 71,0 % до 43,5 % [24].

Однако в нашем исследовании планируется более узкое изучение результатов применения тактики использования специфической ПАП на основе предоперационного посева желчи непосредственно при выполнении ПДР по поводу новообразований головки поджелудочной железы.

Снижение частоты ИОХВ позволит снизить длительность госпитализации, экономические расходы на лечение, летальность и улучшить отдалённые результаты лечения данной категории пациентов.

### Заключение

Для объективного определения роли персонализированной антибиотикопрофилактики на основе предоперационного анализа микробиома желчи в снижении частоты ИОХВ после ПДР требуется проведение клинического исследования. Дизайн нашего исследования позволит получить доказательные данные в отношении эффективности персонализированной антибиотикопрофилактики в снижении частоты ИОХВ после ПДР.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### *Conflict of interest*

The authors declare no conflict of interest.

#### *Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики*

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Протокол № 269 от 30.01.2023.

#### *Compliance with patient rights and principles of bioethics*

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of St. Petersburg. Protocol No 269, dated 30.01.2023.

### Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

### Financing

The study was performed without external funding.

### Участие авторов

Курсенко Р.В. — идея публикации, разработка дизайна исследования, сбор материала исследования, обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

Трушин А.А. — сбор материала исследования, обработка материала, анализ и интерпретация данных;

Вервекин И.В. — обработка материала, анализ и интерпретация данных;

Удоротин О.А. — сбор материала исследования, обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

Зайцев Д.А. — написание текста статьи;

Купенская Т.В. — сбор материала исследования;

Тен О.А. — сбор материала исследования;

Захаренко А.А. — идея публикации, научное редактирование.

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

### Authors' contributions

Kursenko R.V. — proposed the idea for publication, developed the study design, collected and processed the study material, analyzed and interpreted the data, and drafted the article;

Trushin A.A. — collected and processed the study material, analyzed and interpreted the data;

Vervekin I.V. — processed the study material, analyzed and interpreted the data;

Udoratin O.A. — collected and processed the study material, analyzed and interpreted the data, and drafted the article;

Zaitsev D.A. — wrote the article;

Kupenskaya T.V. — collected study material;

Ten O.A. — collected study material;

Zaharenko A.A. — provided the idea for the publication and carried out the scientific editing.

All authors have approved the final version of the article prior to publication and have agreed to accept responsibility for all aspects of the work, including proper review and resolution of any issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cameron J.L., He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg*. 2015; 220(4): 530-536.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.031>.
- Schoeniger L.O., Linehan D.C. Wound infections after pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surg*. 2016; 151(5): 440.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4659>.
- Grobmyer S.R., Pieracci F.M., Allen P.J., et al. Defining morbidity after pancreaticoduodenectomy: use of a prospective complication grading system. *J Am Coll Surg*. 2007; 204(3): 356-364.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.11.017>.
- Merkow R, Bilimoria K, Tomlinson J, et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Annals of Surgery*. 2014; 260(2): 372-377.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000378>.
- Wu W., He J., Cameron J.L., et al. The impact of postoperative complications on the administration of adjuvant therapy following pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(9): 2873-81.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3722-6>.
- Sandini M., Ruscic K.J., Ferrone, C.R. et al. Major complications independently increase long-term mortality after pancreaticoduodenectomy for cancer. *J Gastrointest Surg*. 2019; 23: 1984-1990.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3939-y>.
- Smit L.C., Bruins M.J., Patijn G.A., et al. Infectious complications after major abdominal cancer surgery: in search of improvable risk factors. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016; 17(6): 683-693.-DOI: <https://doi.org/10.1089/sur.2016.033>.
- Beane J.D., Borrebach J.D., Zureikat A.H., et al. optimal pancreatic surgery: are we making progress in North America? *Ann Surg*. 2021; 274(4): e355-e363.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003628>.
- Winter J.M., Cameron J.L., Campbell K.A., et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2006; 10(9): 1199-210.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2006.08.018>.
- Parikh J.A., Beane J.D., Kilbane M.E., et al. Is American college of surgeons NSQIP organ space infection a surrogate for pancreatic fistula? *JACS*. 2014; 219(6): 1111-1116.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.08.006>.
- Howard T.J., Yu J., Greene R.B., et al. Influence of bacteribilia after preoperative biliary stenting on postoperative infectious complications. *J Gastrointest Surg*. 2006; 10(4): 523-31.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.08.011>.
- Thomas J.H., Jian Yu., Ryan B. Greene, et al. Influence of bacteribilia after preoperative biliary stenting on postoperative infectious complications. *JOGS*. 2006; 10(4): 523-531.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.08.011>.
- Elliott I.A., Chan C., Russell T.A., et al. Distinction of risk factors for superficial vs organ-space surgical site infections after pancreatic surgery. *JAMA Surg*. 2017; 152(11): 1023-1029.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.2155>.
- Herzog T., Belyaev O., Akkuzu R., et al. The Impact of bile duct cultures on surgical site infections in pancreatic surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015; 16(4): 443-9.-DOI: <https://doi.org/10.1089/sur.2014.104>.
- Захарова Ю.И., Киямов А.Р., Русанова Е.В., et al. Унификация подхода к микробиологической диагностике инфекций билиарного тракта у больных, перенесших дренирование желчных протоков. *Альманах клинической медицины*. 2011; 24: 28-32. [Zaharova Yu.I., Kiyamov A.R., Rusanova E.V., et al. Unification of approach for biliary tract infection microbiological diagnostics after biliary decompression. *Al'manah klinicheskoy mediciny. Al'manah klinicheskoy mediciny = Almanac of Clinical Medicine*. 2011; 24: 28-32. (In Rus)].
- Fong Z.V., McMillan M.T., Marchegiani G., et al. Discordance between perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection cultures in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surg*. 2016; 151(5): 432-439.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4510>.
- Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б., et al. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье». 2018; 72. [Briko N.I., Bozhkova S.A., Brusina E.B., et al. Surgical site infection prevention. Clinical recommendations. Remedium Privolzh'e Publishing House. N. Novgorod. 2018; 72. (In Rus)].
- Cortes A., Sauvanet A., Bert F., et al. Effect of bile contamination on immediate outcomes after pancreaticoduodenectomy for tumor. *J Am Coll Surg*. 2006; 202(1): 93-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.09.006>.



19. Gavazzi F., Ridolfi C., Capretti G., et al. Role of preoperative biliary stents, bile contamination and antibiotic prophylaxis in surgical site infections after pancreaticoduodenectomy. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16: 43.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0460-1>.
20. Kondo K., Chijiwa K., Ohuchida J., et al. Selection of prophylactic antibiotics according to the microorganisms isolated from surgical site infections (SSIs) in a previous series of surgeries reduces SSI incidence after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20(3): 286-93.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0515-9>.
21. Said S.A., Hossain M.S., DeMare A., et al. Long term assessment of antibiotic prophylaxis and biliary microbiome in pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2022; 24(11): 1861-1868.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.07.005>.
22. Stecca T., Nistri C., Pauletti B., et al. Bacteriobilia resistance to antibiotic prophylaxis increases morbidity after pancreaticoduodenectomy: a monocentric retrospective study of 128 patients. *Updates Surg.* 2020; 72(4): 1073-1080.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00772-z>.
23. Varshney V.K., Sreesanth K.S., Kombade S.P., et al. Bacterial flora in the bile: Clinical implications and sensitivity pattern from a tertiary care centre. *Indian J Med Microbiol.* 2021; 39(1): 30-35.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2020.10.008>.
24. Okamura K., Tanaka K., Miura T., et al. Randomized controlled trial of perioperative antimicrobial therapy based on the results of preoperative bile cultures in patients undergoing biliary reconstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017; 24(7): 382-393.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jhbp.453>.

Поступила в редакцию / Received / 28.08.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 02.04.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Роман Вадимович Курсенко / Roman V. Kursenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0224-8697>, SPIN: 4339-3646.

Антон Александрович Трушин / Anton A. Trushin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3316-9956>, SPIN: 1951-4668.

Илья Валерьевич Вервекин / Iliya V. Vervekin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-9779>, SPIN: 9398-3680.

Олег Александрович Удоратин / Oleg A. Udoratin / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8153-5188>.

Данила Александрович Зайцев / Danila A. Zaitsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2449-1847>, SPIN: 1951-4668.

Татьяна Владимировна Купенская / Tatyana V. Kupenskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6361-6118>

Олег Андреевич Тен / Oleg A. Ten / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-5607>, SPIN: 7551-8850.

Александр Анатольевич Захаренко / Aleksandr A. Zaharenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>. SPIN: 3209-8677.

