

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Асланов А.Д.*^{1,2}, Калибатов Р.М.^{1,3}, Логвина О.Е.¹,
 Карданова Л.Ю.^{1,2}, Баксанов З.Х.⁵, Бакон З.Н.⁴

DOI: 10.25881/20728255_2025_20_2_48

¹ ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова», Нальчик

² ГБУЗ «Республиканский клинический медико-хирургический центр» МЗ КБР, Нальчик

³ Министерство здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик

⁴ ГАУЗ «Республиканский клинический многопрофильный центр высоких медицинских технологий» МЗ КБР, Нальчик

⁵ ГБУЗ «Центральная районная больница» Терского района, Терек

Резюме. Обоснование: одним из распространённых осложнений желчнокаменной болезни (ЖКБ) является механическая желтуха. Это осложнение сопровождается высокой летальностью.

Цель: уменьшение риска осложнений ЖКБ путем скорейшего восстановления оттока жёлчи из печени и подбора антибактериальной терапии.

Методы: проанализированы 366 без клиники холангита и увеличенного уровня амилазы. Больные разделены на 3 группы: I – с длительным применением антибактериальной терапии, II – с кратковременным применением антибактериальной терапии, III – которым выполнялись эндоскопические манипуляции.

Результаты: результаты сравнительного анализа указали, что только комбинированное применение каждой из групп приводит к благоприятному исходу больных ЖКБ.

Заключение: исследование подтверждает, что комбинированное лечение с учетом бактериологического анализа и особых клинических обстоятельств пациентов может значительно улучшить исходы и снизить летальность. Будущие исследования должны сосредоточиться на оптимизации схем антибиотикотерапии для повышения их эффективности и безопасности.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, механическая желтуха, антибактериальная терапия, резистентность.

Обоснование

В последнее время во всём мире наблюдается рост числа пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), а это приводит к увеличению и количества лиц с осложнениями этой патологии. Одним из распространённых осложнений ЖКБ является механическая желтуха, которая сопровождается высокой летальностью [1]. Независимо от причины, вызвавшей препятствие, одной из первоочередных задач является скорейшее восстановление оттока жёлчи из печени для предотвра-

COMPARATIVE EVALUATION OF ANTIBIOTIC THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE CAUSED BY CHOLELITHIASIS

Aslanov A.D.*^{1,2}, Kalibatov R.M.^{1,3}, Logvina O.E.¹, Kardanova L.Yu.^{1,2}, Baksanov Z.H.⁵, Bakov Z.N.⁴

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nal'chik

² Republican Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the KBR, Nal'chik

³ Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic, Nal'chik

⁴ Republican Clinical Multidisciplinary Center of High Medical Technologies of the Ministry of Health of the KBR, Nal'chik

⁵ Central district Hospital of the Tersk district, Terek

Abstract. Background: One of the common complications of GI is mechanical jaundice. This complication is accompanied by a high mortality rate.

Aims: to reduce the risk of complications of cholelithiasis by restoring the outflow of bile from the liver as soon as possible and selecting antibacterial therapy.

Materials and methods: 366 patients without cholangitis clinic and without increased amylase levels were analyzed. The patients were divided into 3 groups: the first – patients with prolonged use of antibacterial therapy, the second – patients with short-term use of antibacterial therapy, the third – patients who underwent endoscopic manipulations.

Results: the results of the comparative analysis indicated that only the combined use of each of the groups leads to a favorable outcome in patients with cholelithiasis.

Conclusions: the study confirms that combined treatment, taking into account bacteriological analysis and the special clinical circumstances of patients, can significantly improve outcomes and reduce mortality. Future research should focus on optimizing antibiotic therapy regimens to improve their effectiveness and safety.

Keywords: gallstone disease, mechanical jaundice, antibacterial therapy, resistance.

щения развития печеночной недостаточности. Наиболее оптимальным методом восстановления пассажа желчи в настоящее время является предварительная билиарная декомпрессия, которая позволяет подготовить больного в дальнейшем к выполнению радикальной операции [2].

В большинстве случаев мы придерживались тактики этапного лечения. На первом этапе проводили дренирование желчевыводящих путей, назначали адекватную консервативную терапию.

* e-mail: dr-aslanov1967@mail.ru

Важно отметить, что в консервативную терапию был включён комплекс противовоспалительной и антибактериальной терапии, который является наиболее важным разделом лечения. Дренаживание жёлчевыносящих путей на сегодняшний день процедура, вошедшая в обязательные стандарты, имеет высокий класс доказательности, в то время как вопросы, связанные с антибактериальной терапией, остаются спорными. В связи с этим, мы в последние годы у всех больных проводили взятие содержимого общего печёчного протока на бактериологический анализ.

Цель исследования: уменьшение риска осложнений ЖКБ путем скорейшего восстановления оттока жёлчи из печени и подбора антибактериальной терапии.

Материалы и методы

Всего мы провели бактериологический анализ у 366 больных. Они были разделены на группы в соответствии со стадиями механической желтухи (Табл. 1).

Больных по группам распределили на основании клинической картины при поступлении. При анализе полученных результатов были выявлены некоторые различия между клинической картиной и результатами бактериологического исследования. Даже при легкой степени выраженности механической желтухи мы обнаружили инфицирование жёлчи в 4,8% случаев. Теоретически это может быть из-за дефекта взятия материала, так как флора была кишечная с отсутствием резистентности микроорганизмов. В тоже время, в группе с клинической картиной холангита было 3,6% больных с отсутствием роста по данным бактериологического анализа, что противоречит клинической картине. В одной трети анализов в группе цитолиза мы также обнаружили положительные результаты посева. На наш взгляд это связано с длительностью процесса застоя жёлчи и миграцией микрофлоры из желудочно-кишечного тракта.

Теоретически, учитывая полученные результаты от изолированного дренирования жёлчевыносящих путей, эффект должен бы быть достаточен для полного купирования воспалительного процесса, как минимум, в группах

холестаза и цитолиза, так как процесс дренирования нарушает патологический механизм миграции патогенов из кишки в холедох.

Отсюда становится актуальным вопрос: для лечения больных нужен полноценный курс антибиотикотерапии или достаточно продленной антибиотикопрофилактики в течение 72 часов? В нашем исследовании часть больных получала антибактериальные препараты краткосрочно, в основном, это было связано с отсутствием явной клиники воспаления, а часть больных – длительно.

Результаты

Для создания сопоставимых групп сравнения для исследования мы всех больных с положительным результатом посева разделили на две части, из которых одним проводили антибиотикопрофилактику, а другим – длительное лечение антибиотиками. Для большей достоверности из проводимого анализа полностью исключили пациентов с выраженными органными дисфункциями и некупирующейся лихорадкой после эндоскопического дренирования.

Всего в анализ был включён 91 больной. У 39 (42,9%) из них антибактериальная терапия не превышала 72 часов, а у 52 (57,1%) длительность назначения антибиотиков составила от 7 до 14 суток (Табл. 2). Из антибактериальных препаратов в качестве стартовой терапии использовали ампициллин/сульбактам и левофлоксацин. Далее при необходимости проводили коррекцию терапии.

При сравнении двух групп между собой мы видим, что группы сопоставимы по большинству клинических параметров. В группе больных, которым проводили длительную терапию при поступлении в стационар преобладала частота гипотензии ($p = 0,02$) и уровень общего билирубина ($p = 0,001$). Вероятно, эти показатели и приводили к тому, что эти лица получали пролонгированную антибактериальную терапию.

По остальным параметрам можем констатировать, что общее состояние всех больных характеризовалась кроме клинической картины воспаления ещё и снижени-

Табл. 1. Результаты бактериологического анализа в разных группах

Симптомы	Стадии механической желтухи		
	Холестаз (n = 216)	Цитолиз (n = 67)	Холангит (n = 83)
Стерильно	206 (95,4%)	43 (64,2%)	3 (3,6%)
Грамотрицательные бактерии			
<i>Escherichia coli</i>	9 (4,2%)	12 (17,9%)	26 (31,3%)
<i>Klebsiella sp.</i>	0	1 (1,5%)	8 (9,6%)
<i>Pseudomonas sp.</i>	0	1 (1,5%)	3 (3,6%)
Грамположительные бактерии			
<i>Enterococcus sp.</i>	1 (0,4%)	3 (4,5%)	15 (18,1%)
<i>Enterobacter sp.</i>	0	2 (2,9%)	14 (16,9%)
<i>Staphylococcus sp.</i>	0	5 (7,5%)	9 (10,8%)
<i>Streptococcus sp.</i>	0	0	5 (6,1%)

Табл. 2. Сравнительная характеристика больных в группах короткой и длительной антибиотикотерапии

Параметр	До 72 часов, n = 39	Длительная терапия, n = 52	p
Возраст	65,4±11,3	60,1±19,2	0,12
Пол (М/Ж)	19/20	35/ 17	
Уровень о. билирубина, мкмоль/л	92,4 [68,3; 345,1]	118,1 [82,1; 411,3]	0,001
Лейкоцитоз/лейкопения	14 (39,9%)	23 (44,2%)	0,68
Альбумин, г/л	27,9±5,6	27,3±9,9	0,73
Общий белок г/л	57,1±10,2	56,5±12,2	0,80
Гипотензия при поступлении	11 (28,2%)	32 (61,5%)	0,02
Скорость клубочковой фильтрации при поступлении, мл	49,3±20,9	50,1±18,8	0,84

ем СКФ, низкими уровнями белков крови и все пациенты относились к старшей возрастной группе.

В соответствии с клиническими рекомендациями больные с клинической картиной холангита должны были быть оперированы в первые часы от момента поступления в стационар. Однако они не все были госпитализированы в первые часы от начала заболевания. В таблице 3 видно, что задержка в лечении достигала 5 суток. Также не у всех лиц, которые позже были включены в группу исследования, была развернутая клиника. Часть больных механической желтухой включили в исследование уже по результатам бактериологического анализа. При механической желтухе без холангита сроки дренирования от момента начала заболевания были больше, но мы старались выполнять все эндоскопические манипуляции в течение как можно короткого времени.

По объёму выполненных эндоскопических манипуляций не было различий между сравниваемыми группами. У всех больных последние годы выполняли дренирование с установкой или стента (в основном при технических проблемах с удалением камня или при выраженной структуре), или назобилиарного дренажа. Это позволяло оценивать в динамике отток жёлчи и обезопасить больного от рисков повторного развития механического препятствия на фоне отека сосочка 12-перстной кишки.

У 73 (80,2%) пациентов для удаления камня нам потребовалось использовать механическую литотрипсию.

Продолжительность госпитализации после выполненной манипуляции определяли с учётом клинических проявлений, и она составила от $16,4 \pm 3,6$ (от 10 до 59) суток. Клинические результаты представлены в таблице 4.

Показатели количества летальных исходов и потребность в наблюдении в условиях ОРИТ были сопоставимы между группами. Конечно, что основным методом лечения при данном заболевании являлось дренирование жёлчевыносящих путей, а применение антибиотиков служило профилактикой рецидива и способствовало купированию воспалительного процесса.

В нашем регионе небольшое число стационаров, поэтому большую часть ургентной хирургической патологии госпитализировали в нашу клинику. Поэтому мы смогли оценить отдаленные результаты лечения. Они оказались также сопоставимыми. Рецидив заболевания возникал на фоне ухудшения жёлчеоттока по стентам или из-за развития стриктуры жёлчевыносящих путей уже после проведенного лечения с назобилиарным дренированием.

Исходя из этого можно предположить, что продолжительность применения антибактериальных препаратов зависит исключительно от степени выраженности клинических проявлений и отмену препаратов можно проводить только после купирования клинической картины воспаления.

Мы пытались построить кривую регрессии для того, чтобы обосновать риски летальных исходов у данной

Табл. 3. Эндоскопическое лечение больных

Параметр	До 72 часов, n = 39	Длительная терапия, n = 52	p
Время от начала заболевания до санации желчевыводящих путей, часы	28,3 [5;183]	39,1 [12; 132]	<0,001
Тип эндоскопической операции			
Пластиковый стент	8 (20,5%)	4 (7,7%)	0,08
Металлический стент	3 (7,7%)	10 (19,2%)	0,12
Литотрипсия	30 (76,9%)	41 (78,8%)	0,91
Назобилиарное дренирование	28 (71,8%)	38 (73,1%)	0,89
Осложнения после операции			
Кровотечение из зоны папиллотомии	1 (2,6%)	0	0,24
Постоперационный панкреатит	1 (2,6%)	4 (7,7%)	0,29
Миграция дренажа/стента	2 (5,1%)	1 (1,9%)	0,39
Потребность в повторном дренировании желчных протоков	4 (10,3%)	9 (17,3%)	0,34

Табл. 4. Клинические результаты лечения

Параметр	До 72 часов, n = 39	Длительная терапия, n = 52	p
Длительность лихорадки, сутки	1 [0; 4]	2 [1; 24]	0,34
Потребность в ОРИТ больше суток	13 (33,3%)	24 (46,2%)	0,21
Летальность	2 (5,1%)	3 (5,8%)	0,88
Рецидив болезни в течение 6 месяцев	4 (10, 2%)	7 (13,7%)	0,61

категории больных, однако, не получили ни одного фактора, который потенциально влиял бы на исход лечения. Последнее, может быть, связано с маленькой выборкой в нашем исследовании.

Обсуждение

Резистентность бактерий к антибактериальным препаратам - ведущая проблема XXI века. Одной из причин образования резистентных микроорганизмов является избыточное применение антибиотиков [3]. Для предотвращения пандемии антибиотикоустойчивых бактерий необходимо изучать микрофлору при каждом инфекционном заболевании, подбирать оптимальную схему эмпирической терапии и сроки назначения препаратов.

Острый холангит является тяжелым состоянием, которое требует массивной антибактериальной терапии. Большинство исследований демонстрирует высокие риски летальных исходов, которые достигают 8% даже при своевременном лечении [4]. Схема лечения на сегодняшний день хорошо отработана, включает в себя декомпрессию жёлчевыносящих путей и антибактериальные препараты. В то же время, до сих пор не существует достаточно доказательств о правильных сроках и длительности применения антибиотиков.

Некоторые авторы ограничивают сроки применения антибиотиков несколькими сутками от дренирования

жёлчевыносящих протоков [5], другие утверждают, что для лечения достаточно только адекватного дренирования жёлчевыносящих путей [6; 7].

В нашем исследовании на небольшой группе больных нам не удалось выявить какие-либо различия между результатами лечения при условии, что лихорадка была купирована в течение приема антибактериальных препаратов. Аналогичные результаты были продемонстрированы в других исследованиях [8].

Недавний систематический обзор показал, что короткий курс антибиотикотерапии может быть адекватным для лечения острого холангита после успешного дренирования жёлчи. Однако в обзоре указано на то, что качество доказательств остается низким из-за небольшого числа включенных в исследование пациентов, наличие различий в дизайне исследований и неоднородность критериев отбора, используемых для долгосрочных и короткий курс лечения [9].

Результаты этих исследований показали, что наиболее важным аспектом в лечении больных остается дренирование жёлчи, устранение блока и естественная нормализация микрофлоры под действием физиологических процессов. Наше исследование демонстрирует однородную группу с низким числом реинтервенций. Из сложностей для конкретизации полученных результатов следует отметить, что курс антибактериальной терапии в последние годы заканчивали при прекращении температурных «свечек», что само по себе является клиническим критерием для излечения больного. Во второй группе большая часть больных получала антибиотики и после нормализации температурной реакции, но в то же время в этой группе больных было больше пациентов с длительной лихорадкой, которая потенциально могла быть из-за других причин: бактериемия, пневмония, инфекция мочевыводящих путей и т.д. Ряд авторов утверждает, что нельзя при данной нозологии ориентироваться только на лихорадку, это сбивает врачей клиницистов с правильной интерпретации результатов лечения [10].

Последние годы появилось множество доказательств того, что системная воспалительная реакция может быть только отражением иммунных механизмов в организме, которые могут длительно существовать даже на фоне полной эрадикации бактерий [11]. Kogure и соавт. [12] провели проспективное исследование, в котором они оценили возможность критерия прекращения приема антибактериальных препаратов, основанный только на лихорадке больного. Введение антибиотиков прекращали при получении сохранения температуры тела меньше 37 °C в течение 24 часов. Такой подход привел к тому, что средняя продолжительность терапии составила 3 суток. Авторы предположили, что этот подход безопасен и эффективен, за период наблюдения в течение месяцев рецидива заболеваний они не наблюдали.

С другой стороны, до сих пор изучается вопрос длительности приема антибактериальных препаратов

при холангите. Некоторые авторы даже демонстрируют большую частоту рецидива при курсе лечения более 14 суток [13].

Растущая резистентность обычных бактерий, вызывающих холангит, таких как *Escherichia*, *Enterococcus*, более высокая частота грамположительных патогенов при рецидивирующем течении заболевания могут представлять собой основные факторы появления эпизодов рецидивов холангита [14; 15].

Таким образом, правильная антибактериальная терапия и адекватное своевременное дренирование жёлчевыносящих путей скорее всего основной критерий успешности лечения.

Выводы

В нашем исследовании были получены важные данные о патогенезе и лечении механической желтухи, что подчеркивает необходимость внимательного подхода к выбору антибактериальной терапии. Выявленные различия в результатах бактериологического анализа, а также клинической картине, подтверждают сложность диагностики и необходимость комплексного лечения, направленного на восстановление жёлчеоттока и борьбу с инфекцией.

Сравнительный анализ двух групп пациентов, получавших краткосрочную и длительную антибактериальную терапию, показал, что короткий курс антибиотиков может быть достаточен для ряда пациентов, что открывает новые горизонты в лечении ЖКБ. Однако, учитывая статистически значимые различия в уровнях билирубина и частоте гипотензии при поступлении, необходимо индивидуализировать подход к каждому больному, исходя из клинической ситуации.

Таким образом, наше исследование подтверждает, что комбинированное лечение с учетом бактериологического анализа и особых клинических обстоятельств пациентов может значительно улучшить исходы и снизить летальность. Будущие исследования должны сосредоточиться на оптимизации схем антибиотикотерапии для повышения их эффективности и безопасности.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кукош М.В., Демченко В.И., Колесников Д.Л. и др. Этапное лечение механической желтухи, вызванной желчнокаменной болезнью // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – №2. – С.26-30. [Kukosh MV, Demchenko VI, Kolesnikov DL, et al. Etapnoe lechenie mekhanicheskoy zheltuhi, vyzvannoy zhelchnokamennoy bolezny'u. Ul'yanskiy mediko-biologicheskij zhurnal. 2018;2: 26-30. (In Russ.)) doi: 10.23648/UMBJ.2018.30.13987.
2. Хатьков И.Е., Аванесян Р.Г., Аванесян Р.Г. и др. Российский консенсус по актуальным вопросам диагностики и лечения синдрома меха-

- нической желтухи // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – №6. – С.5-17. [Khat'kov IE, Avanesyan RG, Akhaladze GG, et al. Russian consensus on current issues in the diagnosis and treatment of obstructive jaundice syndrome. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2020; 6: 5-17. (In Russ.)] doi: 10.17116/hirurgia20200615.
3. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(2): 155-164. doi: 10.1086/524891.
 4. Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, de Lastours V. Acute cholangitis: Diagnosis and management. *J Visc Surg*. 2019; 156(6): 515-525. doi: 10.1016/j.jvisc.2019.05.007.
 5. Haal S, Ten Böhm B, Balkema S, et al. Antimicrobial therapy of 3 days or less is sufficient after successful ERCP for acute cholangitis. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8(4): 481-488. doi: 10.1177/2050640620915016.
 6. Masuda S, Koizumi K, Uojima H, et al. Effect of Antibiotic Resistance of Pathogens on Initial Antibiotic Therapy for Patients With Cholangitis. *Cureus*. 2021; 13(10): e18449. doi: 10.7759/cureus.18449.
 7. Kang CI, Sung YK, Lee KH, Lee KT, Lee JK. Clinical impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome in bacteremic biliary tract infections. *Scand J Infect Dis*. 2013; 45(3): 227-234. doi: 10.3109/00365548.2012.730151.
 8. Satake M, Yamaguchi Y. Three-day antibiotic treatment for acute cholangitis due to choledocholithiasis with successful biliary duct drainage: A single-center retrospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 2020; 96: 343-347. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.074.
 9. Tinusz B, Szapáry L, Paládi B, et al. Short-Course Antibiotic Treatment Is Not Inferior to a Long-Course One in Acute Cholangitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2019; 64(2): 307-315. doi: 10.1007/s10620-018-5327-6.
 10. Limmathurotsakul D, Netinatsunton N, Attasaranya S, et al. An Open-Labelled, Randomized Controlled Trial Comparing between Short Duration and Standard 14 Days Antibiotic Treatments for Acute Cholangitis in Patients with Common Bile Duct Stone after Successful Endoscopic Biliary Drainage. A Preliminary Report. *Gastrointest. Endosc*. 2014; 79: AB251.
 11. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection. *N. Engl. J. Med*. 2015; 372: 1996-2005.
 12. Kogure H, Tsujino T, Yamamoto K, et al. Fever-based antibiotic therapy for acute cholangitis following successful endoscopic biliary drainage. *J Gastroenterol*. 2011; 46(12): 1411-1417. doi: 10.1007/s00535-011-0451-5.
 13. Uno S, Hase R, Kobayashi M, et al. Short-course antimicrobial treatment for acute cholangitis with Gram-negative bacillary bacteremia. *Int J Infect Dis*. 2017; 55: 81-85. doi: 10.1016/j.ijid.2016.12.018.
 14. Gomi H, Takada T, Hwang TL, et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017; 24(6): 310-318. doi: 10.1002/jhbp.452.
 15. Hara T, Taniguchi M, Hattori C, et al. Microbiological analysis of patients with first and recurrent episodes of acute cholangitis in a middle-sized hospital: A single-center retrospective study in rural North Kyoto, Japan. *J Infect Chemother*. 2022; 28(3): 413-419. doi: 10.1016/j.jiac.2021.11.025.