

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-4-71-80>

## Инфекционные осложнения после плановых оперативных вмешательств на печени и поджелудочной железе

Загайнов В.Е.<sup>1,3\*</sup>, Руина О.В.<sup>1,3</sup>, Заречнова Н.В.<sup>1,3</sup>, Кучин Д.М.<sup>1</sup>,  
Киселев Н.М.<sup>1,3</sup>, Наралиев Н.У.<sup>1,3</sup>, Муханзаев Ш.Х.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России; 603074, Нижний Новгород, ул. Маршала Воронова, д. 20а, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1, Российская Федерация

**Цель.** Анализ осложнений операций на печени и поджелудочной железе, в том числе инфекционных, с описанием эволюции микробной флоры в отделении гепатопанкреатобилиарной хирургии.

**Материал и методы.** Изучены результаты лечения 650 пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, и 1253 пациентов, которым выполнили резекцию печени. Оценивали влияние вида предоперационного желчеотведения на результаты лечения. Изучали частоту и характер желчеистечения после операций. Проведен анализ микробной флоры в отделении гепатопанкреатобилиарной хирургии за 10 лет.

**Результаты.** Выбор варианта дренирования желчных протоков с потенциальным инфицированием не влиял на число значимых осложнений, в том числе инфекционных, при стандартном течении после панкреатодуоденальной резекции. Ведущий фактор развития абдоминальных инфекционных осложнений и основная причина неблагоприятных исходов – панкреатический свищ. После резекции печени наиболее часто выявляли желчеистечение – 95 (7,5%) наблюдений, достоверно чаще – после обширных резекций печени. В желчи из наружных дренажей желчных протоков и раневом отделяемом в 2/3 наблюдений преобладала грамотрицательная флора. У 1/3 больных выявляли грамположительные микроорганизмы, менее чем в 5% наблюдений – грибы. В отделяемом из дренажей чаще определяли полирезистентные грамотрицательные микроорганизмы. Большинство штаммов были устойчивы к цефалоспорином, фторхинолонам, пенициллинам, в динамике отмечено увеличение резистентности к карбапенемам.

**Заключение.** Бактерибилия после дренирования желчных протоков является существенным фактором, определяющим микробный пейзаж отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии. Важным предиктором инфекционных осложнений в зоне вмешательства после панкреатодуоденальной резекции является несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза. Это требует назначения антимикробной терапии с учетом исходной флоры билиарного тракта. Основным фактором, способствующим развитию инфекционных осложнений после резекции печени, является желчеистечение. Обширная резекция печени может приводить к развитию сепсисоподобного состояния в раннем послеоперационном периоде, что является фактором, предрасполагающим к развитию инфекционных осложнений.

**Ключевые слова:** печень, поджелудочная железа, инфекционные осложнения, панкреатодуоденальная резекция, дренирование желчных протоков, микробный пейзаж, антибактериальная терапия

**Ссылка для цитирования:** Загайнов В.Е., Руина О.В., Заречнова Н.В., Кучин Д.М., Киселев Н.М., Наралиев Н.У., Муханзаев Ш.Х. Инфекционные осложнения после плановых оперативных вмешательств на печени и поджелудочной железе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2023; 28 (4): 71–80. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-4-71-80>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Infectious complications after elective surgeries on the liver and pancreas

Zagainov V.E.<sup>1,3\*</sup>, Ruina O.V.<sup>1,3</sup>, Zarechnova N.V.<sup>1,3</sup>, Kuchin D.M.<sup>1</sup>, Kiselev N.M.<sup>1,3</sup>, Naraliev N.U.<sup>1,3</sup>, Mukhanzaev Sh.Kh.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, pl. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

<sup>2</sup> Privolzhsky District Medical Center, FMBA of Russia; 20a, Nizhny Novgorod, Marshal Voronov str., 603074, Russian Federation

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution "Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary"; 11/1, Delovaya str., Nizhny Novgorod, 603163, Russian Federation

**Aim.** To analyze the complications of liver and pancreas surgeries, including infectious complications, and to describe the evolution of microbial flora in the hepatopancreatobiliary surgery unit.

**Materials and methods.** The study involved 650 patients who underwent pancreatoduodenectomy and 1253 patients after liver resection. Types of preoperative biliary drainage were evaluated in terms of their influence on the treatment results. The incidence and nature of postoperative bile leakage were studied. The study included an analysis of microbial flora in the hepatopancreatobiliary surgery unit for 10 years.

**Results.** The rate of significant complications, including infectious complications, appeared to be unaffected by a type of bile ducts drainage with potential infection at a standard course after pancreatoduodenectomy. A pancreatic fistula is considered to be a major factor in the development of abdominal infectious complications and the main cause of unfavorable outcomes. A bile leakage was most often revealed after liver resection in 95 observations (7.5%), and significantly more often after extensive liver resections. Gram-negative flora prevailed in bile from external drains of bile ducts and wound exudates in two thirds of cases. Gram-positive microorganisms were detected in one third of patients, fungi – in less than 5% of cases. The drainage fluids mostly obtained polyresistant gram-negative microorganisms. The majority of strains revealed resistance to cephalosporins, fluoroquinolones, penicillins, and an increasing resistance to carbapenems in dynamics.

**Conclusion.** Bacterobilia after bile duct drainage significantly determines a microbial landscape of a hepatopancreatobiliary surgery unit. Pancreatodigestive anastomotic leakage is recognized as an important predictor of infectious complications in the area of intervention after pancreatoduodenectomy. Cases of this kind require the antimicrobial therapy with respect to the initial flora of the biliary tract. A bile leakage is considered to be a main contributor to infectious complications after liver resection. Extensive liver resection can lead to a sepsis-like state in the early postoperative period, predisposing to infectious complications.

**Keywords:** liver, pancreas, infectious complications, pancreatoduodenectomy, bile duct drainage, microbial landscape, anti-bacterial therapy

**For citation:** 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. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2023; 28 (4): 71–80. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-4-71-80> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

### ● Введение

Хирургия печени и поджелудочной железы (ПЖ) – активно развивающееся направление хирургии. Обобщение мирового опыта за последние десятилетия позволило понять причины осложнений и летальных исходов после этих операций и разработать ряд профилактических мероприятий для их уменьшения до 0,9–4%. Среди хирургических инфекционных осложнений выделяют инфекцию операционной раны (12,8%), внутрибрюшную инфекцию – в зоне резецированного органа (4%) и сочетанную (до 1,8%). Число и тяжесть инфекционных осложнений после резекции печени зависят от характера самой операции и широко варьируют. Среди них выявляют билиарные осложнения, кровотечение, пострезекционную печеночную

недостаточность, гнойно-септические осложнения. После резекции печени они отмечены в 10,4% наблюдений (5,2–7,6% – раневые, 10,2% – в зоне резекции). При этом сочетание резекции печени с вмешательством на желчных протоках стало независимым фактором, увеличивающим их частоту с 15,7 до 39,1%. Ряд авторов среди факторов риска инфекции раны после резекций печени выделяют предсуществующую анемию, гепатит или цирроз, статус ASA >3, продолжительность операции [1]. Развитие инфекции в зоне резекции печени зависит от сочетания с резекцией кишки, от сформированных ранее билиодигестивных анастомозов [2]. Даже в центрах с большим потоком пациентов ее частота составляет 3,6–33%. Остается неизменно высокой частота желчеистечения – она

варьирует от 3 до 30%, в среднем составляет 3–10%. Желчеистечение занимает ведущее место в структуре пострезекционных осложнений и чаще других является причиной развития сепсиса, печеночной недостаточности, приводя к увеличению продолжительности госпитализации и длительной последующей реабилитации пациентов [3, 4]. Развитие SIRS-подобного состояния, особенно после обширных резекций печени, создает благоприятные условия для присоединения инфекции и манифестации инфекционного процесса.

Инфекционные осложнения сопровождают и хирургию ПЖ – их отмечают в 25–32% наблюдений после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) и в 23% – после дистальной резекции. Частота раневых осложнений после операций на ПЖ варьирует от 5,2 до 9%. Панкреатическая фистула в послеоперационном периоде увеличивает частоту внутрибрюшной инфекции с 7,3 до 47,7% [5, 6].

Септические абдоминальные осложнения после операций на печени и ПЖ являются важными независимыми факторами, негативно влияющими на безрецидивную и общую выживаемость пациентов [5, 7].

**Цель исследования** – анализ типичных, в том числе инфекционных, осложнений, развивающихся у пациентов в раннем периоде после операций на печени и ПЖ, а также описание эволюции микробной флоры в специализированном отделении гепатопанкреатобилиарной хирургии.

## ● **Материал и методы**

Анализировали результаты лечения 1253 пациентов, перенесших резекцию печени. Вмешательства выполняли по поводу опухолевых, паразитарных или доброкачественных заболеваний, в том числе с резекцией желчных протоков. В зависимости от объема резекции пациенты были разделены на две группы: 1-я – группа малых резекций ( $\leq 3$  сегментов), насчитывающая 687 (54,8%) пациентов, 2-я – группа обширных резекций ( $\geq 4$  сегментов), составленная из 566 (45,2%) больных. Изучили частоту и характер послеоперационных желчеистечений, в том числе как источника инфекционных осложнений, и их влияние на исход лечения. Проведен ретроспективный анализ структуры билиарных осложнений с позиций объема операции, характера желчеистечения согласно критериям ISGLS.

Изучены результаты лечения 650 пациентов с периапулярными образованиями ПЖ и двенадцатиперстной кишки, которым по единому протоколу была выполнена ПДР. У 400 (61,5%) пациентов на момент обращения за медицинской помощью выявлена механическая желтуха, уровень билирубина в плазме превышал

120 ммоль/л, что потребовало в 324 (49,8%) наблюдениях наружного антеградного дренирования желчных протоков, а 76 (11,7%) пациентам были сформированы различные билиодигестивные анастомозы. Дренирование выполняли преимущественно в других лечебных учреждениях. В 250 (38,5%) наблюдениях дренирование не осуществляли ввиду отсутствия желтухи или ее небольшой выраженности ( $< 6$  норм). Влияние метода дренирования желчных протоков на развитие угрожающих жизни состояний после операции оценивали по числу развившихся осложнений III–IV класса по Clavien–Dindo (CD).

Кроме того, проведен анализ результатов лечения несостоятельности гепатикоеюноанастомоза у 10 больных и панкреатодигестивного анастомоза (ПДА) – у 60, как факторов, predisposing к развитию абдоминальной инфекции. Несостоятельностью ПДА считали панкреатический свищ типа В или С по ISGPF (2016).

На протяжении 10 лет в рамках борьбы с хирургической инфекцией изучали и анализировали микробную флору различных биологических субстратов у пациентов отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии. Анализ резистентности флоры проводили при помощи программы WHONET v.5.4. Чувствительность микроорганизмов определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтон при помощи дисков BioRad. Резистентность к метициллину определяли в скрининговом тесте с цефокситимом. Выявление продукции  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз проводили фенотипическими методами.

## ● **Результаты**

**Хирургия печени.** За 10 лет из 1253 пациентов желчеистечение зарегистрировано у 95 (7,5%). Число билиарных осложнений в 1-й группе составило 35 (5,1%): желчный свищ выявлен у 28 (80%) больных, скопление желчи – у 4 (11,4%), желчный перитонит развился у 3 (8,6%) пациентов. Во 2-й группе у 60 (10,6%) больных выявлены билиарные осложнения (желчный свищ – 35 у больных, скопление желчи – у 20, билиарный перитонит – у 5), что было достоверно чаще. В группе малых резекций билиарные осложнения чаще выявляли после резекции печени по поводу паразитарного поражения – 8 (25%) наблюдений. Желчеистечение после сегментэктомии наблюдали у 15 (42,9%) больных, после бисегментэктомии – у 12 (34,3%). Во 2-й группе билиарные осложнения чаще диагностировали при первичных злокачественных новообразованиях печени – у 4 (25,45%) пациентов. Почти 3/4 билиарных осложнений зарегистрированы после правосторонней портальной гемигепатэктомии – у 32 (53,3%) боль-

ных и правосторонней расширенной гемигепатэктомии – у 12 (20%).

В 1-й группе желчеистечение класса А по ISGLS было у 10 (28,6%) больных, класса В – у 18 (51,4%), класса С – у 7 (20%). По классификации Clavien–Dindo (CD) осложнения класса II развились у 8 (22,8%) пациентов, IIIa – у 15 (42,9%), IIIb – у 12 (34,3%). Во 2-й группе желчеистечение класса А диагностировано у 21 (35%) больных, класса В – у 25 (41,7%), класса С – у 14 (23,3%). Осложнения II класса по CD развились у 20 (33,4%) пациентов, IIIa – у 23 (38,3%), IIIb – у 17 (28,3%). В общей группе летальных исходов в результате билиарных осложнений было 8 (8,42%).

*Хирургия поджелудочной железы.* Из 324 больных, перенесших дренирование, послеоперационные осложнения III–IV класса по CD отмечены у 42 (13%), летальный исход – у 13 (4%). Из 76 пациентов, которым до радикальной операции был сформирован билиодигестивный анастомоз, осложнения отмечены у 11 (14,4%), летальных исходов было 3 (4%). Среди пациентов без механической желтухи осложнения III–IV класса по CD после операции развились у 55 (22%), в 19 (7,3%) наблюдениях наступил летальный исход. При сравнительном анализе не выявлено статистически значимых различий в частоте осложнений и летальных исходов в 3 группах. Отмечена тенденция к увеличению числа осложнений и летальности у больных без предварительного дренирования желчных протоков. Вероятно, это связано с малым диаметром протока ПЖ и, как следствие, с большим числом панкреатических фистул.

Несостоятельность ПДА диагностирована у 60 (9,2%) из 650 пациентов: класса В – у 18 (2,8%) наблюдений, класса С – у 42 (6,5%). Летальный исход при несостоятельности ПДА наступил в 24 (40%) наблюдениях, из них 15 (62,5%) пациентов погибли от аррозивного кровотечения на фоне септических осложнений и 9 (17,5%) – от септических осложнений.

После ПДР летальный исход наступил в 35 (5,4%) наблюдениях: у 15 (42,9%) больных в результате аррозивного кровотечения на фоне панкреатической фистулы и внутрибрюшной инфекции, у 9 (25,7%) – от сепсиса при наличии панкреатической фистулы, у 7 (20%) – от тромбоза магистральных сосудов после их реконструкции и у 4 (11,4%) – от конкурирующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Таким образом, наличие инфекции в желчных протоках не влияло на частоту осложнений и летальных исходов после ПДР. Предоперационное наружное дренирование желчных протоков у оперированных больных не привело к достоверному доминированию послеоперационных инфекционных и, прежде всего, септических осложнений.

Важнейший фактор профилактики развития абдоминальных инфекционных осложнений и аррозивного кровотечения после ПДР – эффективное лечение панкреатической фистулы. В устранении несостоятельности ПДА можно отметить 2 периода. В 2015 г. был внедрен протокол активного дренирования брюшной полости, заключающийся в вакуумной аспирации сока ПЖ. В связи с этим все пациенты с панкреатической фистулой, в зависимости от действующего протокола лечения, были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли пациенты, прошедшие лечение до 2015 г. по старому протоколу, во 2-ю группу – пациенты, которых лечили по новому протоколу после 2015 г. Активная эвакуация агрессивного секрета железы, профилактика его контакта с окружающими структурами – основная цель метода. В 1-ю группу вошли 296 пациентов, во 2-ю – 354. Различий по возрасту, полу, характеру заболевания и объему оперативного вмешательства между группами не выявлено.

Всем больным после диагностики несостоятельности ПДА (ISGPF, 2016) по показаниям выполняли мини-инвазивные пунктирно-дренирующие вмешательства под контролем УЗИ для эвакуации жидкостного скопления, дренирования. При наличии признаков распространенного перитонита, массивного внутрибрюшного и (или) внутрипросветного кровотечения и при неэффективности мини-инвазивных вмешательств выполняли повторную операцию для санации брюшной полости (очага инфекции) или остановки кровотечения с последующим дренированием.

Как результат, до 2015 г. число больных с панкреатической фистулой класса В было 8 (2,7%), класса С – 26 (8,8%), после внедрения указанного метода число свищей класса В сохранилось на прежнем уровне – 10 (2,8%), а число свищей класса С существенно уменьшилось – до 14 (4%) наблюдений ( $p = 1$ ,  $\chi^2 = 0,051$  и  $p = 0,027$ ,  $\chi^2 = 4,892$ ). Это привело к уменьшению общей летальности с 7% в 1-й группе до 3% во 2-й.

*Микробиологическое исследование отделяемого из дренажей и раны.* Анализировали частоту выделения микроорганизмов из дренажного отделяемого и из ран с 2011 по 2022 г. Установлено, что в дренажном и раневом отделяемом в целом преобладает грамотрицательная флора (табл. 1). При более детальном анализе стало очевидно, что частота выделения микроорганизмов с 2011 по 2022 г. претерпела существенные изменения. Кроме того, в дренажном отделяемом регистрировали более опасную флору – мультирезистентные (MDR) или чрезвычайно резистентные (XDR) штаммы (табл. 2). В 2011 г. в дренажном отделяемом лидирующим патогеном была *Pseudomonas aeruginosa*, которую отно-

**Таблица 1.** Микробиологические особенности отделяемого из дренажей и послеоперационной раны  
**Table 1.** Microbiologic features of drainage and postoperative wound exudates

Микрофлора	Частота, %									
	2011	2014	2016	2022	средняя	2011	2014	2016	2022	средняя
	Отделяемое из дренажа					Отделяемое из раны				
Грамположительная	24,2	36,6	33	36,5	32,5	32,4	41,5	32,8	26,1	33,2
Грамотрицательная	71,3	61,4	63,8	61,1	64,4	65,8	56,4	65,7	69	64,2
Грибковая	4,5	2	3,2	2,4	3,1	1,8	2,1	1,5	4,9	2,6

**Таблица 2.** Частота выделения микроорганизмов из дренажей при инфекционных хирургических осложнениях с 2011 по 2022 г.

**Table 2.** Frequency of microbial isolation from drains in infectious surgical complications from 2011 to 2022

2011 г., 116 наблюдений		2014 г., 130 наблюдений		2016 г., 169 наблюдений		2022 г., 52 наблюдения	
Возбудитель	Частота выделения, %	Возбудитель	Частота выделения, %	Возбудитель	Частота выделения, %	Возбудитель	Частота выделения, %
<i>P. aeruginosa</i>	21,55	<i>E. coli</i>	18,66	<i>E. coli</i>	25,44	<i>Enterococcus faecalis</i>	26,92
<i>Kl. pneumoniae</i>	9,48	<i>Enterococcus spp.</i>	12,69	<i>Enterococcus faecalis</i>	18,34	<i>Kl. pneumoniae</i>	19,23
<i>Enterococcus faecalis</i>	7,76	<i>A. baumannii</i>	11,94	<i>Enterococcus faecium</i>	8,88	<i>E. coli</i>	13,46
<i>E. coli</i>	6,9	<i>Kl. pneumoniae</i>	11,19	<i>Enterobacter cloacae</i>	7,69	<i>P. aeruginosa</i>	9,62

**Таблица 3.** Частота выделения микроорганизмов из раны при инфекционных хирургических осложнениях с 2011 по 2022 г.

**Table 3.** Frequency of microbial isolation from wounds in infectious surgical complications from 2011 to 2022

2011 г., 103 наблюдения		2014 г., 137 наблюдений		2016 г., 127 наблюдений		2022 г., 61 наблюдение	
Возбудитель	Частота выделения, %	Возбудитель	Частота выделения, %	Возбудитель	Частота выделения, %	Возбудитель	Частота выделения, %
<i>E. coli</i>	18,45	<i>St. epidermidis</i>	16,06	<i>E. coli</i>	20,9	<i>Enterococcus faecalis</i>	22,95
<i>Enterococcus faecalis</i>	10,68	<i>E. coli</i>	13,87	<i>Enterococcus faecalis</i>	10,45	<i>E. coli</i>	18,03
<i>Kl. pneumoniae</i>	10,68	<i>Enterococcus spp.</i>	11,68	<i>Enterococcus faecium</i>	8,96	<i>St. epidermidis</i>	9,83
<i>P. aeruginosa</i>	7,77	<i>St. aureus</i>	10,95	<i>Enterobacter gergoviae</i>	1,49	<i>St., coagulase neg.</i>	9,58

сят к XDR-штаммам. *Klebsiella pneumoniae* более чем в половине наблюдений являлась продуцентом β-лактамаз расширенного спектра, что обуславливало стартовую неэффективность цефалоспоринов. В то же время в 2011 г. в раневом отделяемом лидировали *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*, не являвшиеся MDR-штаммами (табл. 3).

Микробный пейзаж – динамичная система. В 2014 г. в стационаре возросла роль *Acinetobacter spp.* как возбудителя инфекции. Его стали чаще выделять из ран и особенно из отделяемого по

дренажам. Большинство штаммов *Acinetobacter spp.* в отделяемом из дренажей относились к чрезвычайно резистентным, были устойчивы к пеницилинам, карбапенемам, фторхинолонам. Микробиологическая картина раневого отделяемого была более благоприятной: *E. coli*, выделяемая из ран, более чем в 80% наблюдений обладала хорошей чувствительностью к антибактериальным препаратам.

В 2016 г. после внедрения мер по административному ограничению применения антибактериальных препаратов микробный пейзаж стаци-

она стала более благоприятной. Уменьшилась роль неферментирующих микроорганизмов, возросла роль *E. coli*, демонстрирующей более благоприятный профиль резистентности по сравнению с *Acinetobacter spp.* –  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра продуцировали не более 30% штаммов, все штаммы были чувствительны к карбапенемам и аминогликозидам. В 2022 г. микробиологическая картина стала несколько другой (см. табл. 1, 3). Несмотря на то что в дренажном отделяемом преобладали *Enterococcus spp.*, выделяемая *Kl. pneumoniae* имела гораздо менее благоприятный профиль резистентности – регистрировали панрезистентные штаммы, более чем в 1/3 наблюдений возбудители имели чувствительность только к колистиметату. У половины штаммов определяли чувствительность к амикацину и доксициклину. Карбапенемазы продуцировали 72% штаммов. В то же время анализ микробной картины раневого отделяемого показал, что преобладающие микроорганизмы обладали более благоприятным профилем резистентности.

### ● Обсуждение

Бактериобилия – неотъемлемая составляющая гепатопанкреатобилиарной хирургии. Основная причина бактериобилии – это пластиковая дренажная конструкция, являющаяся инородным телом, носимым пациентом несколько недель или месяцев и создающая благоприятные условия для образования бактериальных пленок. Билиодигестивный анастомоз также заведомо приводит к инфицированию билиарного тракта. Скопление больных, которым выполнили дренирование в разных медицинских организациях, формирует особый микробный пейзаж в специализированных отделениях хирургии печени и поджелудочной железы, где собраны практически все возможные штаммы внутрибольничной инфекции. Инфицирование желчных протоков приводит к формированию у больных резервуаров самой разнообразной флоры, собранной и принесенной из других лечебных учреждений. Со временем в специализированном отделении начинает преобладать резистентная флора, повлиять на которую могут только жесткие административные меры.

Предшествующая инфекция в желчных протоках в обсуждаемом исследовании не стала определяющим фактором развития инфекционных осложнений после ПДР с неосложненным послеоперационным течением. Ферментативное повреждение брюшины при развитии несостоятельности ПДА является триггером инфекционных осложнений. По данным литературы, микробиом, выделенный из желчи, и флора послеоперационной раневой инфекции могут совпадать лишь примерно у 50% пациентов, что

не влияет на послеоперационную летальность [8]. Показано, что несостоятельность ПДА значительно стимулирует инфицирование зоны вмешательства с 7,3 до 47,7% [9, 10]. К несостоятельности ПДА достаточно быстро присоединяются септические осложнения. Септический шок, прогрессирующий перитонит привели к летальному исходу 9 (15%) из 60 больных с панкреатической фистулой. В 1-й группе (до 2015 г.) число погибших от септических осложнений на фоне несостоятельности ПДА составило 6 (2%), во 2-й – 3 (0,8%), что свидетельствует об эффективности принятого протокола лечения.

Отдельные панрезистентные штаммы *E. coli* впервые появились в 2021 г. Они характеризовались устойчивостью к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам и карбапенемам. В 2011 г. регистрировали лишь отдельные MDR-штаммы, которые могли иметь устойчивость к пенициллинам, фторхинолонам, аминогликозидам. В 2016 г. регистрировали XDR-штаммы, которые обладали также устойчивостью к цефалоспорином, хлорамфениколу. *Kl. pneumoniae* отличалась большей резистентностью, первые XDR-штаммы появились в 2014 г., 2021–2022 гг. характеризуются появлением панрезистентных штаммов. *Acinetobacter baumannii* всегда отличался широким профилем резистентности, почти 2/3 штаммов имели устойчивость к  $\geq 5$  классам антибактериальных препаратов, в том числе карбапенемам. Это согласуется с литературными данными, свидетельствующими, что в большинстве наблюдений в отделяемом из дренажей преобладает грамотрицательная флора, являющаяся трудной для лечения.

*Резекции печени.* После резекции печени причина желчных осложнений связана как с повреждением и недостаточной герметизацией мелких желчных протоков по линии резекции, так и с отсроченным желчеистечением вследствие демаркационного некроза. Исследователями показано увеличение частоты инфекции в зоне операции с 10 до 43% при желчеистечении [9]. Стимулирующим инфекцию фактором считают также предшествующий билиодигестивный анастомоз [11].

В обсуждаемом исследовании частота желчного перитонита не зависела от объема резекции (8,6% в группе малых резекций, 8,3% в группе обширных резекций). В общей структуре летальности инфекционные осложнения составили 8,42%.

При многофакторном анализе установлено, что холангит до операции, объем резекции печени  $>50\%$ , продолжительность операции  $>600$  мин, объем кровопотери  $>1500$  мл, послеоперационные инфекционные осложнения, вызванные полирезистентными возбудителями, являются независимыми факторами риска послеопераци-

онной летальности [12]. Дренаж, по данным литературы, также является независимым фактором риска наличия полирезистентных возбудителей у пациента, что нашло отражение в современных рекомендациях, связанных с применением антибактериальных средств [13]. Полирезистентные возбудители, выделенные из желчи как до, так и после оперативного вмешательства, ухудшают прогноз заболевания после обширной гемигепатэктомии с резекцией внепеченочных желчных протоков [14]. В то же время само по себе дренирование желчных протоков не требует проведения антибактериальной терапии [15]. При этом адекватные протоколы антибиотикопрофилактики способны улучшить прогноз для пациентов с MDR- и XDR-штаммами в дренажном отделяемом при проведении обширной гемигепатэктомии [14].

Любопытно, что фактором, провоцирующим инфекционный процесс, может быть сама резекция печени. Это связано с физиологическими процессами, активируемыми удалением части паренхимы. Резекция печени приводит к быстрой регенерации оставшейся ткани [16], что является физиологической особенностью, зависящей от объема и качества оставшейся паренхимы и метаболической среды хозяина [17]. Одним из значимых триггеров регенерации печени является “портальный удар” – увеличение объема портального кровотока на единицу паренхимы печени [18], который запускает регенеративные процессы по нескольким направлениям. Во-первых, подвергаются стимуляции клетки-предшественники в печени, активирующие серию генов, связанных с регенерацией, включая Wnt, VEGF и молекулы адгезии эпителиальных клеток [19]. Во-вторых, увеличенное давление на эндотелиальные клетки синусоидов приводит к увеличению уровня фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ) с последующей массивной экспрессией интерлейкина-6 (IL-6) – одного из основных факторов стимуляции регенерации печени [20]. Клетки Купфера, составляющие от 80 до 90% тканевых макрофагов в организме [21], сразу после повреждения печени начинают секретировать TNF- $\alpha$  [20], который, в свою очередь, вызывает массивную экспрессию IL-6 [12]. IL-6 является мощным стимулятором регенерации печени только в присутствии его растворимого рецептора [22], а многочисленные растворимые рецепторы, в том числе рецепторы распознавания патогенов, синтезируют именно печень, играя важную роль в контроле системного врожденного иммунитета [21]. В-третьих, повышение давления в системе воротной вены неизбежно приводит к увеличению проницаемости кишечной стенки с увеличением проникновения в портальный кровоток патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP)

кишечного происхождения (части клеточной мембраны грамотрицательных микроорганизмов). Наиболее изученным из них считают липополисахарид, стимулирующий регенерацию печени [23], но в то же время и запускающий синдром системного воспалительного ответа, тяжесть которого определяется функциональным объемом печени [24].

Острое развитие синдрома системного воспалительного ответа в свою очередь может сопровождаться развитием синдрома полиорганной недостаточности [25]. Феномен опосредуется также и молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMP), которыми становятся эндогенные молекулы, высвобождаемые из гепатоцитов и других клеток при их нефизиологической гибели [26, 27]. Большое количество PAMP и DAMP может приводить к системному повреждению с развитием полиорганной недостаточности и к увеличению общей смертности [24, 28]. На признаках органной дисфункции, вызванной нерегулируемым ответом хозяина на инфекцию, основано последнее определение сепсиса [29]. Таким образом, при планировании объема резекции печени у пациентов с очагом хронической инфекции в виде холангита на фоне дренирования желчных протоков следует учитывать, что риск развития сепсиса и его исход определяются объемом и качеством оставшейся паренхимы печени, а также микробной флорой, находящейся в желчи.

## ● Заключение

Бактериобилия у пациентов, перенесших дренирование желчевыводящих протоков, тесно связана с микробным пейзажем отделений хирургии печени и поджелудочной железы. Микробный пейзаж в специализированном отделении со временем претерпевает изменения с увеличением доли резистентных штаммов. Дренирование желчных протоков и характер микробиома у пациентов с периапулярными опухолями перед ПДР не оказывают влияния на результат операции при неосложненном течении послеоперационного периода. Несостоятельность ПДА является важным предиктором инфекционных осложнений в зоне вмешательства и требует коррекции антимикробной терапии с учетом исходной флоры билиарного тракта.

Желчеистечение после резекции печени способствует развитию послеоперационных инфекционных осложнений. Их доля в структуре послеоперационной летальности составляет 8,42%. Резекция печени – уникальный физиологический феномен, который приводит к развитию системной воспалительной реакции и является благоприятным фоном для развития инфекционных осложнений, включая опаснейшее из них – сепсис.

**Участие авторов**

Загайнов В.Е. — концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Руина О.В. — концепция и дизайн эпидемиологического исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Заречнова Н.В. — концепция раздела регенерации печени и септических осложнений, написание текста, редактирование.

Кучин Д.М. — дизайн исследования хирургии поджелудочной железы, сбор и обработка материала, написание текста.

Киселев Н.М. — сбор и статистическая обработка материала, написание текста.

Наралиев Н.У. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Муханзаев Ш.Х. — сбор и обработка материала хирургии печени, статистическая обработка данных.

**Authors contributions**

Zagainov V.E. — concept and design of the study, collection of material, writing text, editing, approval of the final version of the article.

Ruina O.V. — concept and design of epidemiological study, collection and processing of material, statistical analysis, writing text.

Zarechnova N.V. — paper concept of liver regeneration and septic complications, writing text, editing.

Kuchin D.M. — design of the study into pancreas surgery, collection and processing of material, writing text.

Kiselev N.M. — collection of material, statistical analysis, writing text.

Naraliev N.U. — concept and design of the study, editing.

Mukhanzaev Sh.Kh. — collection and processing of liver surgery material, statistical analysis.

**Список литературы [References]**

- Kokudo T., Uldry E., Demartines N., Halkic N. Risk factors for incisional and organ space surgical site infections after liver resection are different. *World J. Surg.* 2015; 39 (5): 1185–1192. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2922-3>
- Morikawa T., Ishida M., Iseki M., Aoki S., Hata T., Kawaguchi K., Ohtsuka H., Mizuma M., Hayashi H., Nakagawa K., Kamei T., Unno M. Liver resections in patients with prior bilioenteric anastomosis are predisposed to develop organ/space surgical site infections and biliary leakage: results from a propensity score matching analysis. *Surg. Today.* 2021; 51 (4): 526–536. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02105-4>
- Nakagawa K., Tanaka K., Nojiri K., Sawada Y., Kumamoto T., Ueda M., Minami Y., Mochizuki Y., Morioka D., Kubota T., Kamiya N., Yoshida K., Yonemoto N., Endo I. Predictive factors for bile leakage after hepatectomy for hepatic tumors: a retrospective multicenter study with 631 cases at Yokohama Clinical Oncology Group (YCOG). *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2017; 24 (1): 33–41. <https://doi.org/10.1002/jhbp.411>
- Yang X., Qiu Y., Wang W., Feng X., Shen S., Li B., Wen T., Yang J., Xu M., Chen Z., Yan L. Risk factors and a simple model for predicting bile leakage after radical hepatectomy in patients with hepatic alveolar echinococcosis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (46): e8774. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008774>
- Mentor K., Ratnayake B., Akter N., Alessandri G., Sen G., French J.J., Manas D.M., Hammond J.S., Pandanaboyana S. Meta-analysis and meta-regression of risk factors for surgical site infections in hepatic and pancreatic resection. *World J. Surg.* 2020; 44 (12): 4221–4230. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05741-6>
- 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): 739–743. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.05.007>
- Wei T., Zhang X.F., Bagante F., Ratti F., Marques H.P., Silva S., Soubrane O., Lam V., Poultsides G.A., Popescu I., Grigorie R., Alexandrescu S., Martel G., Workneh A., Guglielmi A., Hugh T., Aldrighetti L., Endo I., Pawlik T.M. Postoperative infectious complications worsen long-term survival after curative-intent resection for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2022; 29 (1): 315–324. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10565-2>
- Müssle B., Hempel S., Kahlert C., Distler M., Weitz J., Welsch T. Prognostic impact of bacterobilia on morbidity and postoperative management after pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J. Surg.* 2018; 42 (9): 2951–2962. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4546-5>
- Mentor K., Ratnayake B., Akter N., Alessandri G., Sen G., French J.J., Manas D.M., Hammond J.S., Pandanaboyana S. Meta-analysis and meta-regression of risk factors for surgical site infections in hepatic and pancreatic resection. *World J. Surg.* 2020; 44 (12): 4221–4230. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05741-6>
- 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): 739–743. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.05.007>
- Matsumura M., Saiura A., Inoue Y., Ishizawa T., Mise Y., Takahashi Y. High rate of organ/space surgical site infection after hepatectomy with preexisting bilioenteric anastomosis. *World J. Surg.* 2016; 40 (4): 937–945. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3340-x>
- Sugawara G., Yokoyama Y., Ebata T., Igami T., Yamaguchi J., Mizuno T., Onoe S., Watanabe N., Nagino M. Postoperative infectious complications caused by multidrug-resistant pathogens in patients undergoing major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection. *Surgery.* 2020; 167 (6): 950–956. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.02.015>
- The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 44th edition. 2014. 243 p.
- Sugawara G., Yokoyama Y., Ebata T., Igami T., Yamaguchi J., Mizuno T., Yagi T., Nagino M. Preoperative biliary colonization/infection caused by multidrug-resistant (MDR) pathogens in patients undergoing major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection. *Surgery.* 2018; 163 (5): 1106–1113. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.12.031>
- Фирсова В.Г., Паршиков В.В., Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Погорелов А.Г. Микробиологическая диагностика и выбор антимикробной терапии инфекции желчевыводящих путей. *Анналы хирургической гепатологии.* 2015; 20 (1): 124–131.   
Firsova V.G., Parshikov V.V., Chebotar' I.V., Lazareva A.V., Pogorelov A.G. Microbiological diagnosis and choice of antibacterial therapy of biliary tract infection. *Annaly khirurgicheskoy*

- hepatologii* = *Annals of HPB Surgery*. 2015; 20 (1): 124–131. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20151124-131> (In Russian)
16. Li W., Li L., Hui L. Cell plasticity in liver regeneration. *Trends Cell. Biol.* 2020; 30 (4): 329–338. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.01.007>
  17. Yagi S., Hirata M., Miyachi Y., Uemoto S. Liver regeneration after hepatectomy and partial liver transplantation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (21): 8414. <https://doi.org/10.3390/ijms21218414>
  18. Sato Y., Koyama S., Tsukada K., Hatakeyama K. Acute portal hypertension reflecting shear stress as a trigger of liver regeneration following partial hepatectomy. *Surg. Today.* 1997; 27 (6): 518–526. <https://doi.org/10.1007/BF02385805>
  19. Nishii K., Brodin E., Renshaw T., Weesner R., Moran E., Soker S., Sparks J.L. Shear stress upregulates regeneration-related immediate early genes in liver progenitors in 3D ECM-like microenvironments. *J. Cell. Physiol.* 2018; 233 (5): 4272–4281. <https://doi.org/10.1002/jcp.26246>
  20. Ozaki M. Cellular and molecular mechanisms of liver regeneration: proliferation, growth, death and protection of hepatocytes. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2020; 100: 62–73. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.10.007>
  21. Gao B., Jeong W.I., Tian Z. Liver: an organ with predominant innate immunity. *Hepatology.* 2008; 47 (2): 729–736. <https://doi.org/10.1002/hep.22034>
  22. Schmidt-Arras D., Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy. *J. Hepatol.* 2016; 64 (6): 1403–1415. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.004>
  23. Abu Rmilah A., Zhou W., Nelson E., Lin L., Amiot B., Nyberg S.L. Understanding the marvels behind liver regeneration. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2019; 8 (3): e340. <https://doi.org/10.1002/wdev.340>
  24. Fang H., Liu A., Chen X., Cheng W., Dirsch O., Dahmen U. The severity of LPS induced inflammatory injury is negatively associated with the functional liver mass after LPS injection in rat model. *J. Inflamm. (Lond).* 2018; 15: 21. <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0197-4>
  25. Simmons J.D., Lee Y.L., Mulekar S., Kuck J.L., Brevard S.B., Gonzalez R.P., Gillespie M.N., Richards W.O. Elevated levels of plasma mitochondrial DNA DAMPs are linked to clinical outcome in severely injured human subjects. *Ann. Surg.* 2013; 258 (4): 591–596; discussion 596–598. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a4ea46>
  26. Rampant S., Ma D. Hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplant setting: mechanisms and protective strategies. *J. Biomed. Res.* 2019; 33 (4): 221–234. <https://doi.org/10.7555/JBR.32.20180087>
  27. Borjas T., Jacob A., Yen H., Patel V., Coppa G.F., Aziz M., Wang P. Inhibition of the interaction of TREM-1 and eCIRP attenuates inflammation and improves survival in hepatic ischemia/reperfusion. *Shock.* 2022; 57 (2): 246–255. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001894>
  28. Land W.G. The Role of damage-associated molecular patterns (DAMPs) in human diseases: Part II: DAMPs as diagnostics, prognostics and therapeutics in clinical medicine. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2015; 15 (2): e157 70. PMID: 26052447
  29. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

## Сведения об авторах [Authors info]

**Загайнов Владимир Евгеньевич** – доктор мед. наук, директор института хирургии и онкологии ФГБОУ ВО “ПИМУ” Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО “ПИМУ” Минздрава России, заместитель главного врача по науке и инновациям ГБУЗ НО “НОКОД”. <https://orcid.org/0000-0002-5769-0378>. E-mail: zagainov@gmail.com

**Руина Ольга Владимировна** – канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО “ПИМУ” Минздрава России, врач – клинический фармаколог ГБУЗ НО “НОКОД”. <https://orcid.org/0000-0002-8328-7961>. E-mail: olga-ru1@yandex.ru

**Заречнова Наталья Владимировна** – канд. мед. наук, начальник центра анестезиологии-реанимации – врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ НО “НОКОД”, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО “ПИМУ” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-5283-865>. E-mail: nvzar@mail.ru

**Кучин Денис Михайлович** – канд. мед. наук, доцент кафедры общей, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО “ПИМУ” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-4148-2953>. E-mail: pomc.kuchin@gmail.com

**Киселев Николай Михайлович** – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО “ПИМУ” Минздрава России, заведующий 2-м онкологическим отделением ГБУЗ НО “НОКОД”. <https://orcid.org/0000-0002-9202-1321>, E-mail: kiselev\_1989@mail.ru.

**Наралиев Насипбек Уланбекович** – ассистент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО “ПИМУ” Минздрава России, врач-онколог ГБУЗ НО “НОКОД”. <https://orcid.org/0000-0002-1416-9822>. E-mail: Nasip\_95\_kg@mail.ru

**Муханзаев Шамсудин Хабибулаевич** – ассистент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО “ПИМУ” Минздрава России, врач-онколог ФБУЗ “Приволжский окружной медицинский центр” ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0001-6203-1935>. E-mail: muhanzaev@gmail.com

**Для корреспонденции** \*: Загайнов Владимир Евгеньевич – 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Российская Федерация. Тел.: +7-951-906-65-43. E-mail: zagainov@gmail.com

**Vladimir E. Zagainov** – Doct. of Sci. (Med.), Director of the Institute of Surgery and Oncology, Privolzhsky Research Medical University; Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University; Deputy Chief Physician for Science and Innovation, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. <https://orcid.org/0000-0002-5769-0378>. E-mail: zagainov@gmail.com

**Olga V. Ruina** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacology of the Privolzhsky Research Medical University; Clinical Pharmacologist of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. <https://orcid.org/0000-0002-8328-7961>. E-mail: olga-ru1@yandex.ru

**Natalya V. Zarechnova** – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Center for Anesthesiology and Resuscitation – Anesthesiologist and Resuscitator of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology of the Privolzhsky Research Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-5283-865>. E-mail: nvzar@mail.ru

**Denis M. Kuchin** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy of the Privolzhsky Research Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-4148-2953>. E-mail: pomc.kuchin@gmail.com

**Nikolai M. Kiselev** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery and Transplantology of the Privolzhsky Research Medical University; Head of Oncology Unit No. 2, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. <https://orcid.org/0000-0002-9202-132>. E-mail: kiselev\_1989@mail.ru

**Nasipbek U. Naraliev** – Assistant of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, of the Privolzhsky Research Medical University; Oncologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. <https://orcid.org/0000-0002-1416-9822>. E-mail: Nasip\_95\_kg@mail.ru

**Shamsudin Kh. Mukhanzaev** – Assistant of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, of the Privolzhsky Research Medical University; Oncologist, Privolzhsky District Medical Center, FMBA of Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6203-1935>. E-mail: muhanzaev@gmail.com

**For correspondence** \*: Vladimir E. Zagainov – 10/1, Minin and Pozharsky pl., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation. Phone: +7-951-906-65-43. E-mail: zagainov@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 13.06.2023.  
Received 13 June 2023.

Принята к публикации 31.10.2023.  
Accepted for publication 31 October 2023.