

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Олькина
Александра Юрьевна**

**НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ РЕЗЕКЦИИ
ПРЯМОЙ КИШКИ ПО ПОВОДУ РАКА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗНЫХ
СПОСОБОВ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ КИШКИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Карачун Алексей Михайлович

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Характеристика инфекционных осложнений при резекции прямой кишки	13
1.2 Послеоперационные инфекционные осложнения и отдаленные результаты	18
1.3 Предоперационная подготовка кишки	19
1.3.1 Механическая подготовка кишки	20
1.3.2 Пероральные антибиотики	23
1.4 Нерешенные вопросы.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1 Дизайн исследования	28
2.1.1 Характеристика типа исследования и научной гипотезы	29
2.1.2 Этап скрининга	30
2.1.3 Критерии включения и невключения пациентов в исследование	31
2.1.4 Этап рандомизации	32
2.1.5 Пероральные антибиотики	32
2.1.6 Механическая подготовка кишки	33
2.1.7 Меры обеспечения необходимого режима подготовки и способы оценки соблюдения режима	33
2.1.8 Хирургический этап	34
2.1.9 Послеоперационное лечение и наблюдение пациентов	35
2.2 Конечные точки исследования.....	36
2.3 Требования к сбору данных.....	38
2.3.1 Дополнительные данные на этапе скрининга.....	38

2.3.2 Требования к сбору данных на этапе операции	38
2.3.3 Оценка качества подготовки кишки.....	39
2.3.4 Регистрация нежелательных явлений.....	40
2.4 Определения объема выборки исследования	40
2.5 Методы статистического анализа данных	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
3.1 Характеристика включенных в исследование пациентов	44
3.2 Анализ связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений	51
3.3 Сравнение параметров послеоперационного периода и послеоперационных осложнений.....	66
3.4 Анализ особенностей оперативного вмешательства и патоморфологических параметров	72
3.5 Оценка безопасности и осуществимости предоперационной подготовки кишки	78
3.6 Сравнение качества предоперационной подготовки	82
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99
ПРИЛОЖЕНИЯ	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Рак прямой кишки остается одним из самых распространенных онкологических заболеваний в России и занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости среди мужского населения, 7-е место – среди женского населения [5].

Основным методом лечения пациентов с резектабельными формами рака прямой кишки остается хирургический. В зависимости от локализации опухоли, хирургическое лечение включает в себя выполнение передней или низкой передней резекции прямой кишки с парциальной или тотальной мезоректумэктомией и может быть как самостоятельным радикальным методом лечения, так и выполняться при проведении комбинированного лечения. Необходимость комбинированного лечения, включающего химиолучевую терапию и/или химиотерапию, определяется клинической и патоморфологической стадией заболевания [30, 52, 12].

Несмотря на внедрение различных мер профилактики, наиболее часто встречающимися осложнениями при выполнении резекции прямой кишки являются инфекционные осложнения, сопровождающиеся увеличением послеоперационной летальности, частоты повторных операций, длительности койко-дня, стоимости лечения. Частота инфекционных осложнений, по разным источникам, может достигать 40% [84, 15, 99, 59, 51, 131]. Стоит обратить внимание, что ухудшение непосредственных результатов хирургического лечения больных раком прямой кишки, например, увеличение частоты несостоятельности анастомоза, связано с повышением риска развития местного рецидива и ухудшением отдаленных результатов [59, 46, 120, 55, 106, 118, 101].

Возникновение раневых инфекций, несостоятельности анастомоза и тазовых абсцессов связывают в том числе со вскрытием просвета толстой кишки в течение операции и бактериальной контаминацией операционного поля [79].

Одним из способов профилактики и снижения частоты послеоперационных инфекционных осложнений считается использование предоперационной подготовки кишки. Предоперационная подготовка может включать в себя механическую подготовку кишки (mechanical bowel preparation – МВР), целью которой является очищение кишки от содержимого, и снижающие микробную нагрузку в просвете кишки пероральные антибиотики (oral antibiotics – ОА).

В литературе существуют исследования, целью которых являлся поиск оптимального способа предоперационной подготовки кишки. Однако лишь небольшая часть имеющихся работ рассматривает вопрос предоперационной подготовки отдельно для операций на ободочной и прямой кишках, частота, характеристика и тяжесть послеоперационных инфекционных осложнений которых имеет существенные различия.

Выполнение резекций прямой кишки в отличие от резекций ободочной кишки в большинстве случаев сопровождается формированием превентивной отключающей стомы для снижения тяжести клинических проявлений несостоятельности анастомоза, частота которой при операциях на прямой кишке выше, чем при резекции ободочной кишки [44]. МВР используется для очищения отключаемой кишки от содержимого и в настоящее время является стандартом предоперационной подготовки при резекциях прямой кишки [16]. Лучшие результаты при использовании МВР в сравнении с отсутствием подготовки были продемонстрированы в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) [33].

Дополнение МРВ применением ОА может быть перспективным методом снижения частоты послеоперационных инфекционных осложнений. Поиск наилучшего способа предоперационной подготовки кишки при выполнении резекции прямой кишки имеет большой потенциал для улучшения непосредственных и, возможно, отдаленных результатов лечения.

Степень разработанности темы исследования

Опубликованы результаты исследований, посвященных поиску оптимального способа предоперационной подготовки. Однако большинство существующих исследований оценивало результаты предоперационной подготовки пациентов как при выполнении резекции ободочной кишки, когда стандартом является отсутствие подготовки, так и при резекции прямой кишки, когда формируется превентивная стома и необходимо использование МВР. Также обращает внимание, что имеющиеся исследования имеют разнородные критерии включения, показания к выполнению хирургического вмешательства (дивертикулярная болезнь, доброкачественные образования, злокачественные опухоли), различные схемы предоперационной подготовки, различные конечные точки, группы сравнения. Отдельно стоит отметить, что в существующих исследованиях, в том числе РКИ, использованы незарегистрированные для перорального приема с целью профилактики инфекционных осложнений при колоректальных операциях в Российской Федерации антибиотики.

Таким образом, оптимальный способ предоперационной подготовки при выполнении передней или низкой передней резекции прямой кишки по поводу рака остается предметом дискуссии. Опубликованные исследования имеют гетерогенный характер, а проводимые в настоящее время исследования в качестве пероральных антибиотиков используют незарегистрированные для перорального приема в РФ препараты. Необходимость проведения данного исследования диктуется потребностью определения наилучшего способа предоперационной подготовки у пациентов с планируемой резекцией прямой кишки по поводу резектабельной злокачественной опухоли с применением доступных пероральных антибиотиков, используемых для профилактики инфекционных осложнений при колоректальных операциях.

Цель исследования

Определить, улучшает ли дополнение механической подготовки кишки пероральным антибиотиком рифаксимином непосредственные результаты при резекции прямой кишки по поводу рака.

Задачи исследования

1. Определить, снижает ли применение комбинированной подготовки кишки с использованием перорального антибиотика рифаксимины частоту связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений после резекций прямой кишки
2. Установить частоту и характер послеоперационных осложнений, за исключением связанных с хирургическим вмешательством инфекционных, при использовании МВР+ОА или МВР при хирургическом лечении рака прямой кишки
3. Оценить интраоперационные характеристики и патоморфологические параметры при выполнении хирургических вмешательств в объеме резекции прямой кишки с применением комбинированной и только механической предоперационной подготовки
4. Определить безопасность и осуществимость применения схемы МВР+ОА при выполнении резекции прямой кишки по поводу рака
5. Сравнить качество подготовки кишки при использовании МВР+ОА или МВР

Научная новизна

Изучены непосредственные результаты выполнения резекции прямой кишки по поводу рака при использовании механической подготовки кишки с или без использования перорального антибиотика рифаксимины. Доказано, что использование МВР совместно с ОА приводит к снижению частоты связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений и, в частности, несостоятельности анастомоза. Установлено, что комбинация механической

подготовки кишки с пероральным антибиотиком рифаксимином является безопасным способом предоперационной подготовки. Показано, что дополнение механической подготовки кишки пероральным антибиотиком рифаксимином является доступным для выполнения пациентом способом предоперационной подготовки. Изучена структура интра- и послеоперационных осложнений при выполнении резекций прямой кишки с использованием разных способов предоперационной подготовки кишки.

Научная и практическая значимость

В настоящей работе выполнен статистический анализ и сравнение всех основных предоперационных, интраоперационных и послеоперационных характеристик при использовании механической подготовки кишки с или без добавления перорального антибиотика рифаксими́на. Полученные данные высокой степени доказательности о преимуществах использования комбинации МВР совместно с ОА показывают возможность изменения используемого в настоящее время рутинного порядка предоперационной подготовки кишки, тем самым способствуя снижению риска развития послеоперационных осложнений и потенциально улучшая отдаленные результаты.

Методология и методы исследования

Настоящая диссертационная работа является проспективным рандомизированным исследованием в параллельных группах типа превосходства, оценивающим непосредственные результаты выполнения резекции прямой кишки по поводу рака при использовании механической подготовки кишки с или без использования перорального антибиотика рифаксими́на. В качестве нулевой гипотезы тестировалось утверждение о том, что разница в частоте связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений при использовании механической подготовки кишки с или без добавления перорального антибиотика рифаксими́на отсутствует. В качестве альтернативной гипотезы рассматривалось

утверждение, что частота инфекционных осложнений при комбинированной подготовке МВР+ОА ниже, чем при использовании исключительно МВР.

Включенные в исследование пациенты рандомизировались в отношении 1:1 в исследуемую группу комбинированной подготовки МВР+ОА или в контрольную группу механической подготовки кишки. После проведения подготовки согласно группе рандомизации выполнялось хирургическое вмешательство в объеме передней или низкой передней резекции прямой кишки с парциальной или тотальной мезоректумэктомией соответственно. После операции выполнялось стационарное лечение пациентов и наблюдение в течение 30 дней после операции с помощью телефонного звонка или очного осмотра.

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинация механической подготовки кишки с пероральным антибиотиком рифаксимином приводит к снижению частоты развития связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений при хирургическом лечении рака прямой кишки
2. Частота и структура интраоперационных и послеоперационных осложнений, за исключением связанных с хирургическим вмешательством инфекционных, не имеет значимых различий при использовании комбинированной подготовки МВР+ОА или МВР
3. Комбинация МВР с ОА является безопасным способом предоперационной подготовки кишки
4. Использование МВР совместно с ОА сопровождается должным соблюдением режима приема предоперационной подготовки

Степень достоверности

Степень достоверности полученных выводов обусловлена проспективным рандомизированным дизайном настоящей исследовательской работы, а также достаточным объемом выборки, определенным до начала исследования и

удовлетворяющим необходимым условиям. В исследование включены данные 98 больных раком прямой кишки. В работе использованы актуальные методы клинико-лабораторных исследований, современные методы статистического анализа данных.

Апробация результатов

Основные результаты исследования представлены в виде устных и постерных докладов на международных и всероссийских конференциях и конгрессах: международной конференции «31st Biennial Congress of International Society of University Colon and Rectal Surgeons» (27.10.2022-29.10.2022, г. Стамбул, Турция), национальном хирургическом конгрессе-2022 с международным участием – XIV Съезде хирургов России (25.11.2022-27.11.2022, г. Москва), научно-практической конференции «Тактика и стратегия лечения злокачественных новообразований» (24.09.2022, г. Санкт-Петербург), конференции «Актуальные вопросы хирургического лечения опухолей желудочно-кишечного тракта» (19.04.2022, г. Санкт-Петербург), международной конференции «16th Scientific and Annual Conference of the European Society of Coloproctology» (22.09.2021-24.09.2021, онлайн конференция), конкурсе научных работ молодых ученых с дипломом I степени (май 2021, г. Санкт-Петербург), международной конференции «The 39th Congress of the European Society of Surgical Oncology» (09.10.2019-10.10.2019, г. Роттердам, Нидерланды), IX Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2023» (06.07.2023, г. Санкт-Петербург), XIII международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии 2023» с дипломом I степени на конкурсе научных работ на английском языке (15.09.2023-17.09.2023, г. Москва).

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской

Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из которых 5 - в изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования.

Внедрение результатов

Результаты настоящего исследования внедрены в клиническую деятельность отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт о внедрении от 20.07.2023).

Личный вклад автора

Автор участвовала во всех этапах исследования. Самостоятельно выполнила отбор и обзор литературных данных, участвовала в разработке дизайна и протокола исследования, создании памяток и способа информирования пациентов о требуемой предоперационной подготовке кишки, определении объема выборки и методов статистического анализа для проверки нулевой гипотезы и оценки вторичных конечных точек. Также автор осуществляла включение всех пациентов в исследование, контролировала соблюдение предоперационной подготовки кишки согласно группе рандомизации, принимала участие в хирургических вмешательствах в объеме передних и низких передних резекциях прямой кишки, послеоперационном ведении и лечении пациентов. Выполняла наблюдение всех пациентов исследования через 30 дней после хирургического вмешательства. Автором осуществлен сбор, обработка и статистический анализ полученных данных. На основании полученных результатов автором сформулированы выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки»).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Список литературы состоит из 131 источников, из которых 14 источников отечественных авторов, 117 – зарубежных. Диссертационная работа содержит 23 таблицы, 4 приложения, иллюстрирована 2 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Характеристика инфекционных осложнений при резекции прямой кишки

Для стандартизации инфекционных осложнений, развивающихся после выполнения хирургических вмешательств, используется определение связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений (Surgical Site Infection – SSI), предложенное Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [82, 31]. SSI – это инфекция, связанная с операционным полем и развивающаяся в течение 30 дней после хирургического вмешательства. Согласно критериям CDC, SSI классифицируется на поверхностную, глубокую и органную/полостную. Поверхностная SSI развивается в коже и подкожной клетчатке. Глубокая SSI затрагивает более глубокие слои послеоперационной раны, например, фасции и мышцы. Органная/полостная SSI развивается в органах и пространствах (за исключением слоев стенки послеоперационной раны), в которых выполнялось хирургическое вмешательство.

SSI является наиболее распространенным послеоперационным осложнением хирургического лечения рака прямой кишки и ректосигмоидного соединения, частота которой, по разным источникам, достигает 40% [15, 51, 131]. Среди факторов риска развития SSI при резекциях прямой кишки выделяют мужской пол, индекс массы тела (ИМТ) > 30, наличие у пациента хронической обструктивной болезни легких, степень анестезиологического риска согласно американскому обществу анестезиологов (ASA) выше III, курение, открытый доступ хирургического вмешательства, формирование стомы, увеличение длительности операции [119, 44].

Возникновение SSI при операциях на прямой кишке связывают с поступлением кишечного содержимого и бактериальной контаминацией операционного поля [79]. Данный факт подтверждается тем, что наиболее часто встречающимися патогенами SSI являются кишечные бактерии (*E. coli*, *P.*

aeruginosa, Enterococcus spp.) [44]. Однако установлено, что SSI могут развиваться и в отсутствие каких-либо манипуляций с кишкой, попадания кишечного содержимого и при отсутствии бактериального роста в месте раны на момент окончания операции. Следовательно, патогенез SSI, по всей видимости, включает в себя комплекс сложных механизмов. Один из таких механизмов развития SSI связывают с гипотезой «Троянского коня», согласно которой макрофаги и нейтрофилы могут захватывать кишечные патогены (например, methicillin-resistant S.aureus, E.faecalis), перемещать их с током крови и доставлять в удаленное место, где при определенных условиях кишечные патогены приводят к клиническому развитию инфекции [73, 22, 23].

Отдельно необходимо рассмотреть несостоятельность анастомоза (НА), которая при резекциях прямой кишки относится к органной/полостной SSI и остается наиболее серьезным осложнением хирургического лечения рака прямой кишки и ректосигмоидного соединения, способным привести к летальному исходу после операции. Частота НА, по разным источникам, составляет 1-28% [84, 15, 99, 59, 7, 2]. НА может иметь различное клиническое течение. Возможна полная несостоятельность швов анастомоза с развитием разлитого перитонита, что требует срочного хирургического вмешательства. НА при выполнении передней или низкой передней резекции прямой кишки может проявляться развитием внутритазового абсцесса. В данном случае лечение может ограничиться выполнением чрескожного или трансректального дренирования с использованием эндоскопической системы контролируемого отрицательного давления без хирургического вмешательства [80, 112, 64]. Также НА может иметь субклиническое течение, обычно проявляющееся послеоперационным парезом кишки и системным воспалительным ответом [65, 99].

Механизмы развития НА и факторы риска продолжают исследоваться [123, 61, 130]. Традиционно принято считать, что к несостоятельности анастомоза приводят хирургические дефекты, то есть натяжение в области анастомоза, недостаточное его кровоснабжение, технические ошибки при формировании анастомоза, дефект аппаратного шва. Кроме того, исследования подтвердили

влияние множества факторов риска на развитие НА [94, 11, 13, 8, 1, 9, 14]. К немодифицируемым факторам риска развития НА относятся мужской пол, возраст старше 60 лет, неоадьювантное лечение (химиотерапия, лучевая терапия, химиолучевая терапия), степень ASA II или выше, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек), получение заместительной почечной терапии, иммуносупрессивной терапии, размеры опухоли более 3 сантиметров. В дополнение, риск НА становится тем выше, чем ближе сформированный межкишечный анастомоз к анальному краю. Модифицируемыми факторами риска НА являются курение, ожирение, чрезмерное употребление алкоголя, предоперационная потеря массы тела более 10%, нарушение электролитного и водного баланса. Существует калькулятор, вычисляющий риск развития несостоятельности анастомоза на основании известных предоперационных факторов [42].

Кроме предоперационных факторов риска НА выделяют также интраоперационные факторы риска, такие как: длительность операции более 4 часов, гипотермия, кровопотеря более 100 мл, множественные трансфузии. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов в послеоперационном периоде также сопряжено с повышенным риском НА.

Важную роль в развитии НА играет кишечная микробиота (gut microbiota – GM). Кишечная микробиота помимо микроорганизмов, существующих в желудочно-кишечном тракте, включает в себя экспрессируемые микроорганизмами гены, продукты метаболизма, характер взаимодействия микроорганизмов друг с другом и с хозяином, а также собственную иммунную систему хозяина [46, 18, 70]. К изменениям микробиоты помимо «базового» статуса пациента, который зависит в том числе от диеты, физической нагрузки, сопутствующих заболеваний, приводят такие факторы как проведение химиотерапии и химиолучевой терапии, голодание перед операцией, а также различные периоперационные факторы. Например, вазоактивные лекарственные препараты влияют на доставку кислорода к стенке кишки, что провоцирует

развитие гипоксии и гиперкапнии и изменение вирулентности бактерий, снижение количества «полезных» бактерий *Lactobacillus* и увеличение условно патогенных *Escherichia coli*. Также опиоиды, ухудшающие нормальную перистальтику кишки, могут привести к дисбиозу. Хирургическая травма и, в частности, резекция участка кишки, при которой происходит контакт микробиоты с кислородом, повреждение сосудов стенки кишки и преходящее нарушение перфузии, приводят к высвобождению воспалительных маркеров, что может провоцировать фенотипические сдвиги микробиоты и изменять характер синтезируемых метаболитов. Баланс хозяин-патоген может неблагоприятно перестраиваться вследствие послеоперационного голодания, использования парентерального питания [50, 129, 83, 81, 68, 117].

Взаимосвязь кишечной микробиоты и несостоятельности анастомоза объясняется следующими механизмами. Было показано, что для заживления анастомоза необходимы определенные бактерии и их метаболиты. Например, представители GM могут влиять на кишечные эпителиальные клетки путем взаимодействия молекулярных паттернов бактерий с рецепторами врожденного иммунитета (например, toll-like receptors – TLRs), изменять таким образом иммунный ответ хозяина и потенцировать заживление анастомоза. Также некоторые метаболиты бактерий, например, короткоцепочечные жирные кислоты играют существенную роль в восстановлении кишечного эпителия. Один из продуктов ферментации клетчатки короткоцепочечная жирная кислота бутират является основным источником энергии колоноцитов. Бутират регулирует пролиферацию колоноцитов, укрепляет кишечный барьер, ограничивает рост патогенной микробиоты и ингибирует провоспалительные цитокины [70, 32].

Подчеркивается важность взаимодействия хозяин-патоген, в результате которого может активироваться бактериальная вирулентность, развиваться повреждение тканей, снижаться эпителиальный барьер. Совокупность этих последствий способствует развитию НА [70].

Также были определены некоторые бактерии (например, *Enterococcus faecalis*), которые обладают высоким потенциалом разрушения коллагена в месте

анастомоза. Коллагенолиз может осуществляться как прямым путем, так и посредством активации матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinase – ММР-9) [114, 24]. Кроме того, было продемонстрировано, что опиоиды, используемые для обезболивания (морфин), могут стимулировать прикрепление бактерий с высокой коллагенолитической активностью к месту анастомоза, тем самым обуславливая развитие НА [111].

Стоит обратить внимание на предположения о том, что GM играет роль и в обеспечении адекватного кровоснабжения места анастомоза, способствуя ремоделированию сосудов [126].

Участие кишечной микробиоты в заживлении анастомоза также объясняется влиянием на нее лучевой терапии. Лучевая терапия может приводить к сокращению количества облигатных полезных бактерий, поддерживающих потенциал эпителиальных клеток к выживанию от лучевого апоптоза. И, наоборот, воспаление слизистой, повреждение сосудов и апоптоз эпителиальных клеток, возникающие вследствие лучевой терапии, могут способствовать активации вирулентных бактерий и приводить к НА [70].

Другие исследования подтверждают, что снижение микробного разнообразия, преобладание патогенных бактерий и снижение «защитающих» бактерий связано с развитием НА [122, 96].

Таким образом, многочисленные исследования показали, что помимо общепринятой «механической» причины несостоятельности анастомоза, ключевую роль в патогенезе НА играет кишечная микробиота и характер ее взаимодействия с макроорганизмом.

Учитывая современные представления о влиянии GM на развитие НА и факторах, изменяющих микробиоту и характер ее взаимодействия с хозяином, в ином свете рассматривается протокол ускоренного восстановления ERAS, принципами которого в том числе являются раннее энтеральное питание и отказ от использования некоторых лекарственных препаратов (например, опиоидов) [58].

1.2 Послеоперационные инфекционные осложнения и отдаленные результаты

Многие исследования демонстрируют влияние послеоперационных инфекционных осложнений на отдаленные онкологические результаты [55, 106, 118, 101, 6, 98].

Связь послеоперационных инфекционных осложнений и отдаленных результатов подтверждается ретроспективным исследованием 3575 больных колоректальным раком. В данном исследовании было показано, что 5-летняя безрецидивная выживаемость значимо ниже у пациентов с SSI в сравнении с пациентами, у которых в послеоперационном периоде не наблюдалась SSI (83% и 87% соответственно, $p=0.018$) [63].

Факт развития НА связывают со снижением безрецидивной выживаемости [59]. Также отмечают негативное влияние тяжелой НА, потребовавшей хирургического лечения, на безрецидивную и опухоль-специфическую выживаемости [120].

Несмотря на то, что ухудшение отдаленных результатов при НА может быть следствием задержки или отказа от проведения адъювантного лечения, феномен влияния несостоятельности анастомоза на развитие местного рецидива объясняют несколькими теориями [46].

Свободные опухолевые клетки, находящиеся в просвете кишки после хирургического вмешательства, способны имплантироваться в зону анастомоза. В случае НА и развитии воспалительной реакции высвобождаются факторы, влияющие на фенотип остаточных опухолевых клеток, вследствие чего усиливается их пролиферация, миграция и способность к инвазии. Медиаторы воспаления (например, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, интерлейкин-6, сосудистый эндотелиальный фактор роста) играют важную роль как в развитии НА, так и могут приводить к опухолевой прогрессии. Также имплантация свободных опухолевых клеток может происходить вне зависимости от размеров и глубины инвазии первичной опухоли. Возможен рост метастатической опухоли

вследствие изменения микроокружения и развития генетической нестабильности рядом с местом несостоятельности [105].

Также имеются данные, что ММР-9 (протеолитический фермент, который активируется *E. faecalis*) регулирует высвобождение хемокинов, белков адгезии, факторов роста, вызывая таким образом рост опухоли. Высокий уровень ММР-9 является маркером инвазии и связан с ухудшением онкологических результатов у пациентов с колоректальным раком [48].

Широко обсуждается роль кишечной микробиоты как в патогенезе НА, так и в развитии местного рецидива [29]. Кроме того, все больше данных свидетельствуют о влиянии кишечной микробиоты на канцерогенез не только в первичном очаге, но и об участии ГМ в метастатическом процессе [116, 110, 76, 127]. Предполагается, что бактерии совместно со свободными опухолевыми клетками могут перемещаться в удаленные органы (например, в печень) пассивно с кровотоком по системе портальной вены или активно под воздействием сигнальных молекул.

1.3 Предоперационная подготовка кишки

С целью снижения частоты инфекционных осложнений после выполнения резекции прямой кишки применяются различные превентивные меры. Одна из таких мер – это использование предоперационной подготовки кишки. Предоперационная подготовка кишки может включать в себя механическую подготовку кишки (МВР) и пероральные антибиотики (ОА), а также сочетание МВР и ОА.

Распространенные в прошлом способы подготовки кишки (голодание в течение нескольких дней до операции, массивные очистительные клизмы, кишечный лаваж через назогастральный зонд) в настоящее время не используются, так как могут являться причиной серьезных нежелательных явлений [113].

1.3.1 Механическая подготовка кишки

МВР подразумевает использование пероральных слабительных для очистки кишки от содержимого. Полиэтиленгликоль (polyethylene glycol – PEG), сульфат натрия, пикосульфат натрия и фосфат натрия являются наиболее распространенными активными компонентами препаратов МВР [89]. Единое общее мнение об идеальном препарате МВР отсутствует, так как каждый из препаратов обладает своими преимуществами и недостатками. Так, PEG – инертный полимер, изоосмотический раствор которого не приводит к абсорбции или секреции жидкости в просвете кишки и электролитным изменениям. Однако препараты, активным компонентом которых является PEG, требуют приема пациентом большого объема раствора, что может приводить к снижению комплаенса и качества подготовки кишки. Гиперосмотические растворы сульфата натрия, пикосульфата натрия и фосфата натрия требуют меньшего объема, однако могут приводить к изменениям водно-электролитного баланса, нефротоксичности и быть причиной серьезных нежелательных явлений [60].

На протяжении многих лет мировое сообщество было убеждено в эффективности механической подготовки кишки. Хирурги использовали МВР с целью уменьшения риска развития послеоперационных инфекционных осложнений, обосновывая применение МВР снижением объема каловых масс в просвете кишки и, соответственно, бактериальной нагрузки [34, 47]. Однако с внедрением в рутинную практику периоперационной внутривенной антибиотикопрофилактики, уверенность в эффективности МВР стала подвергаться сомнению. К тому же, существует мнение, что, изменяя характер кишечного содержимого с твердого на жидкое, при неудовлетворительном качестве подготовки МВР может способствовать поступлению большого объема жидкого содержимого кишки и приводить к бактериальной контаминации операционного поля [65, 79]. Также предполагается, что МВР может увеличивать риск развития несостоятельности анастомоза, так как приводит к воспалению слизистой и

изменяет взаимодействие между эпителиальными клетками и экстрацеллюлярным матриксом [70].

Сомнения о наличии эффективности МВР при колоректальных операциях были обоснованы проведенными в течение последних десятилетий исследованиями, которые показали, что МВР для подготовки кишки перед колоректальными операциями не влияет на снижение частоты инфекционных осложнений. Rollins et al провели мета-анализ 36 исследований (23 РКИ и 13 наблюдательных исследований) и включили 21568 пациентов с колоректальными резекциями. В данном мета-анализе сравнили непосредственные результаты пациентов в группе с МВР и с отсутствием подготовки. Не было показано значимых различий в частоте НА (OR=0.90, 95% CI: 0.74-1.10, p=0.32), SSI (OR=0.99, 95% CI: 0.80-1.24, p=0.96), а также послеоперационной летальности, частоте повторных операций, длительности койко-дня [102]. Другие исследования подтвердили полученные выводы об отсутствии преимуществ при использовании МВР в качестве предоперационной подготовки кишки [57, 37, 3].

Отказ от МВР с целью снижения периоперационного стресса, ускорения восстановления после операции поддерживается современными принципами fast-track хирургии [58].

Учитывая накопленные данные, современными рекомендациями по предоперационной подготовке кишки предложено отказаться от рутинного использования МВР при колоректальных резекциях [58, 128, 78, 45, 10]. Однако подчеркивается недостаточность данных и доказательств, чтобы отказаться от использования МВР при выполнении резекции прямой кишки. На практике при операциях на прямой кишке МВР продолжает использоваться хирургами. Было показано, что 95% из 355 опрошенных хирургов продолжают применять МВР в качестве предоперационной подготовки пациентов, которым планируется выполнение резекции прямой кишки [27].

Обращает внимание, что большинство существующих исследований оценивало результаты предоперационной подготовки пациентов как при выполнении резекции ободочной, так и прямой кишки [102, 57, 37]. Однако стоит

отметить, что частота, структура и тяжесть инфекционных осложнений после резекции ободочной и прямой кишок отличаются [97, 44]. Использование МВР оправдано при выполнении передней или низкой передней резекции прямой кишки, когда формируется превентивная отключающая стома. Поэтому представляется целесообразным изучение эффективности использования МВР при резекциях прямой кишки отдельно от операций на ободочной кишке. Известны результаты нескольких исследований, которые изучали данный вопрос.

В исследовании GRECCAR III оценены результаты лечения 178 пациентов (89 в группе с МВР и 89 в группе без МВР), которым была выполнена резекция прямой кишки по поводу рака. Частота инфекционных осложнений (без МВР – 34%, с МВР – 16%, $p=0.005$) и всех послеоперационных осложнений (без МВР – 44%, с МВР – 27%, $p=0.018$) оказалась выше в группе пациентов, не получавших механическую подготовку кишки [33].

Bucher et al в рамках РКИ получили противоположные результаты при сравнении 78 пациентов, которым была выполнена резекция левой половины ободочной кишки или прямой кишки, с использованием перед операцией МВР и 75 пациентов - без МВР. Частота всех инфекционных осложнений (НА, внутрибрюшной абсцесс, перитонит, раневая инфекция) была выше в группе с МВР (22%) в сравнении с группой без МВР (8%, $p=0.028$). Были отмечены значимые различия в характеристиках послеоперационного восстановления, которые были хуже в группе МВР [34].

В ретроспективном исследовании, включившем 1369 пациентов с операциями на левой половине ободочной кишки и прямой кишке, исследовалось влияние МВР на тяжесть несостоятельности анастомоза. Частота несостоятельности анастомоза не имела достоверных различий (9.3% в группе без МВР и 7.8% в группе с МВР). Однако характер клинической картины при манифестации несостоятельности анастомоза значительно различался в сравниваемых группах. Так, НА у более чем половины пациентов в группе без МВР проявлялась местным тазовым/внутрибрюшным/перианастомотическим абсцессом. Лечение несостоятельности анастомоза ограничивалось антибиотикотерапией или

чрескожным/трансректальным дренированием. А у 66% пациентов в группе с МВР НА проявлялась разлитым перитонитом и требовала экстренного хирургического вмешательства. Тем не менее, характеристики послеоперационного восстановления (длительность вазопрессорной поддержки, необходимость перевода в отделение интенсивной терапии, длительность поддерживающей дыхательной терапии, послеоперационная летальность) не имели значимых различий у пациентов с несостоятельностью анастомоза в группе с или без МВР [65].

В подгрупповой анализ большого РКИ были включены 449 пациентов, которым была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки. Было показано, что частота НА, раневой инфекции, а также других послеоперационных осложнений не имеют значимых различий в группе МВР и в группе отсутствия подготовки [124].

Таким образом, имеющиеся данные об эффективности МВР при выполнении резекции прямой кишки имеют противоречивый характер. Обращает внимание, что вышеупомянутые исследования имели гетерогенный характер включенных пациентов, так как в некоторых работах включались пациенты, которым была выполнена левосторонняя гемиколэктомия. Несмотря на отсутствие единого вывода, использование МВР при выполнении операций на прямой кишке с планируемым формированием превентивной отключающей стомы считается в настоящее время стандартом [33, 19, 92].

1.3.2 Пероральные антибиотики

Для снижения риска развития инфекционных осложнений в качестве предоперационной подготовки используют также пероральные антибиотики, основная цель которых уменьшение микробной нагрузки в просвете кишки.

Еще в 1955 году Cohn и Rives в эксперименте на собаках продемонстрировали влияние антибиотиков на частоту несостоятельности анастомоза. Собакам выполнялась резекция поперечной ободочной кишки с деваскуляризацией места анастомоза. Введение в просвет кишки антибиотика

предотвращало развитие НА, устраняло ишемию и снижало летальность в отличие от введения в просвет кишки физиологического раствора [41].

В настоящее время наиболее часто в качестве пероральных антибиотиков перед операциями на кишке используется комбинация аминогликозидов (неомицин или канамицин) с макролидом (эритромицин) или метронидазолом. McSorley et al показали похожую эффективность при использовании аминогликозида с эритромицином или метронидазолом. Однако исходя их фармакологических характеристик эритромицина (является ингибитором цитохрома р450, следовательно, может изменять лекарственные взаимодействия, также может удлинять интервал QT, что требует осторожного применения эритромицина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями), предпочтение в комбинации к аминогликозиду отдается метронидазолу [85].

Другой подход к использованию пероральных антибиотиков – это селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта (selective decontamination of the digestive tract – SDD). При данном подходе используются антибиотики, направленные на предотвращение или минимизацию влияния потенциально патогенных микроорганизмов, а именно грамм-отрицательных *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa* [17].

Несколько ретроспективных исследований базы данных American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) оценивали эффективность различных способов предоперационной подготовки кишки в отношении улучшения непосредственных результатов лечения при колоректальных операциях [71, 69, 49]. Было продемонстрировано, что предоперационная подготовка кишки с использованием только пероральных антибиотиков или с использованием комбинации МВР+ОА снижает риск развития всех видов SSI, НА, послеоперационного пареза кишки, длительность койко-дня, частоту повторной госпитализации в сравнении с отсутствием подготовки или использованием только МВР.

В крупном мета-анализе, включившем 28 РКИ и 12 когортных исследований, оценены результаты лечения 69517 пациентов. Было

продемонстрировано, что предоперационная подготовка кишки с использованием комбинации МВР+ОА связана с меньшим риском развития SSI, несостоятельности анастомоза, 30-дневной летальности, послеоперационной общей заболеваемости, послеоперационного пареза [103]. Другие исследования нерандомизированного характера продемонстрировали улучшение результатов лечения при использовании МВР+ОА в сравнении с МВР [56, 77, 86, 74, 93, 88, 4].

Таким образом, результаты проведенных исследований указывают, что оптимальным способом предоперационной подготовки кишки может быть ОА или комбинация МВР+ОА.

Однако, несмотря на имеющийся в настоящее время основательный объем научных данных, стоит подчеркнуть, что используемые в исследовательских работах пероральные антибиотики, показания для выполнения резекции кишки (например, дивертикулярная болезнь, доброкачественные образования) имеют гетерогенный характер от исследования к исследованию. Особенно важно, что в большинстве исследований включены пациенты с разными объемами резекции кишки. Стандартом предоперационной подготовки при резекции ободочной кишки в настоящее время является отсутствие МВР. А при выполнении резекции прямой кишки с планируемым формированием превентивной отключающей стомы использование МВР считается необходимым [87, 58, 19, 92]. Следовательно, использование комбинации МВР+ОА представляется перспективным способом предоперационной подготовки при резекциях прямой кишки.

Существуют работы, изучавшие роль ОА при операциях отдельно на прямой кишке. В одном из вышеуказанных исследований базы ACS-NSQIP были отдельно выделены и оценены пациенты с резекцией прямой кишки. Было показано, что частота SSI, органной/полостной SSI, повторного оперативного вмешательства ниже при использовании комбинации МВР+ОА в сравнении с МВР. Однако не было показано статистически значимых различий в частоте НА [69]. Другое исследование ACS-NSQIP, посвященное пациентам, которым выполнена резекция кишки с формированием анастомоза в полости малого таза,

продемонстрировало, что МВР+ОА связано со значимым снижением риска развития SSI и НА [121].

В ретроспективном исследовании 89 пациентов, которым выполнялась левосторонняя гемиколэктомия или резекция прямой кишки, Vo et al показали, что комбинация МВР+ОА приводит к снижению частоты SSI [125].

Rybakov et al в рамках РКИ показали достоверные различия в частоте SSI у пациентов после резекции прямой кишки: в группе 59 пациентов с МВР - 22%, в группе 57 пациентов с МВР+ОА – 3,5%, $p=0.002$ [104].

Значимое снижение частоты SSI при резекциях прямой кишки и левосторонних гемиколэктомиях было показано в исследовании с использованием метода подбора по индексу соответствия (propensity score matching) в группе МВР+ОА в сравнении с группой отсутствия подготовки [53].

Промежуточный анализ одного рандомизированного контролируемого исследования, включившем 80 пациентов, которым была выполнена резекция прямой кишки, показал значимое снижение частоты НА в группе с SDD в сравнении с группой без SDD [109].

Многоцентровый аудит европейского общества колопроктологов показал, что использование комбинации МВР+ОА связано со снижением риска развития несостоятельности анастомоза при выполнении операций на левой половине ободочной кишки и прямой кишке [16].

1.4 Нерешенные вопросы

В настоящее время опубликованы результаты исследований, посвященных поиску оптимального способа предоперационной подготовки кишки. Однако имеющиеся исследования имеют разнородные критерии включения, показания к выполнению хирургического вмешательства (дивертикулярная болезнь, доброкачественные образования, злокачественные образования), различные схемы предоперационной подготовки кишки, различные конечные точки, группы сравнения. При операциях на прямой кишке стандартом предоперационной

подготовки является применение МВР в отличие от операций на ободочной кишке, при которых от механической подготовки отказались.

Отдельно стоит отметить, что существующие исследования, в том числе РКИ, использовали незарегистрированные для перорального приема и используемые с целью профилактики инфекционных осложнений при колоректальных операциях в Российской Федерации антибиотики. Необходимость проведения данного исследования диктуется потребностью определения наилучшего способа предоперационной подготовки кишки у пациентов с онкологическим диагнозом при выполнении резекции прямой кишки отдельно от резекции ободочной кишки с использованием доступных антибиотиков.

В настоящее время проводятся два аналогичных данной работе исследования. В исследовании PREPACOL2 сравниваются группы МВР+ОА и МВР. Всего планируется включить 400 пациентов. В группе МВР+ОА используются пероральные антибиотики гентамицин и орнидазол [40]. Также продолжается набор пациентов в исследование с аналогичными группами сравнения MOBILE2 [72]. В группе МВР+ОА пациенты получают пероральные антибиотики неомицин и метронидазол. В качестве первичной конечной точки в этом исследовании оценивается комплексный индекс осложнений, объединяющий все послеоперационные осложнения, взвешенные по степени их тяжести [115]. В исследовании MOBILE2 планируется сравнение отдаленных результатов [72].

Таким образом, оптимальный способ предоперационной подготовки кишки при выполнении передней или низкой передней резекции прямой кишки пациентам по поводу рака остается предметом дискуссии. В рамках настоящей диссертационной работы планируется сравнить непосредственные результаты выполнения резекции прямой кишки по поводу рака при использовании комбинации механической подготовки кишки и перорального антибиотика рифаксимины в сравнении с применением только механической подготовки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Настоящая диссертационная работа является проспективным одноцентровым рандомизированным исследованием в параллельных группах типа превосходства (superiority trial). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

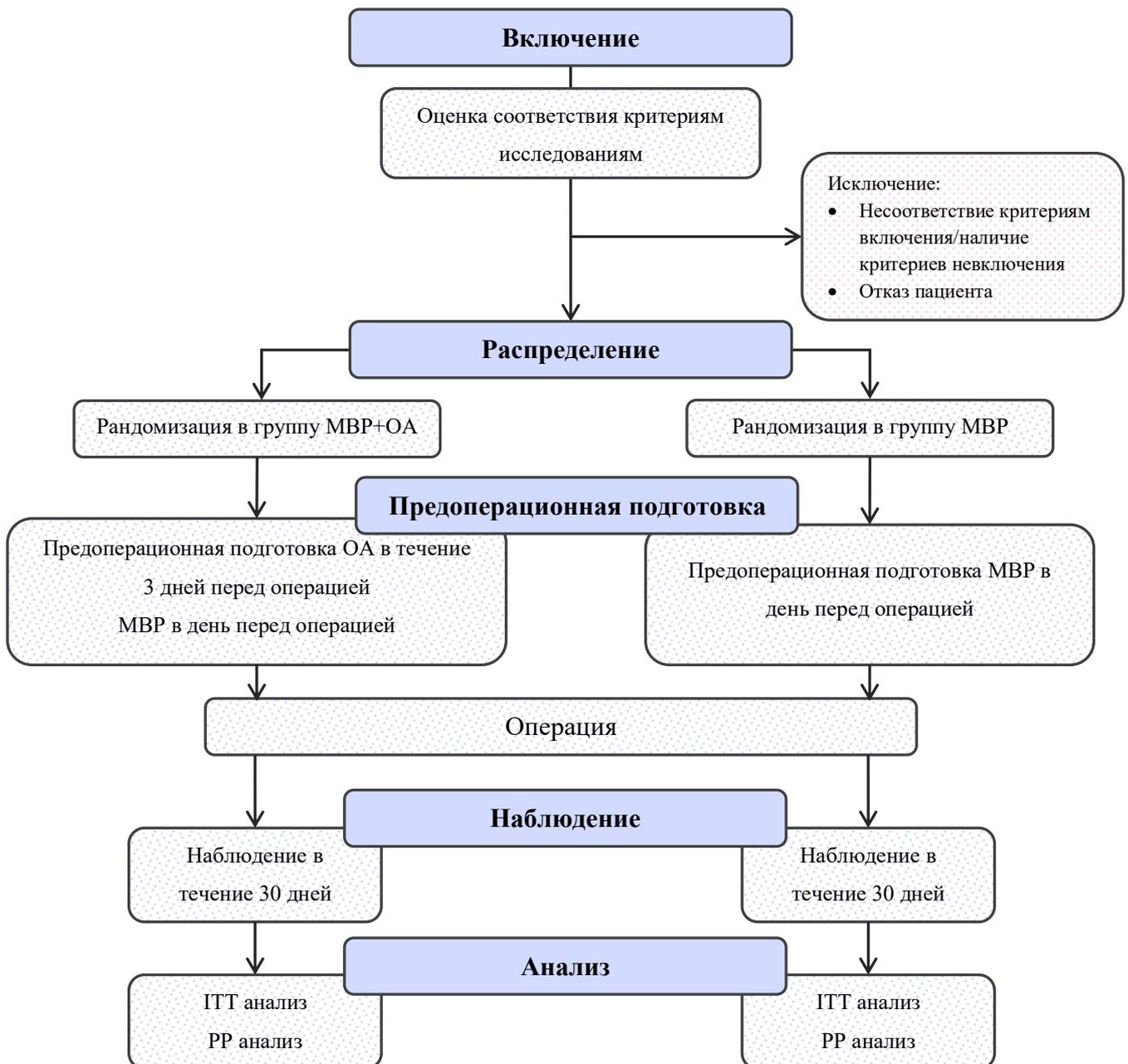


Рис 1. Дизайн исследования

Пациентам, проходившим лечение в отделении абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и подписавшим информированное добровольное согласие, выполнялась процедура скрининга, проверка соответствия пациентов критериям включения и отсутствия критериев исключения (п. 2.1.3).

Включенные в исследование пациенты рандомизировались в отношении 1:1 в исследуемую группу комбинированной подготовки МВР+ОА или в контрольную группу механической подготовки кишки. После проведения подготовки согласно группе рандомизации выполнялось хирургическое вмешательство в объеме передней или низкой передней резекции прямой кишки с парциальной или тотальной мезоректумэктомией соответственно.

После операции выполнялось стационарное лечение пациентов согласно принятым в центре правилам и наблюдение в течение 30 дней после операции с помощью телефонного звонка или очного осмотра.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 1/152 от 16.07.2020).

2.1.1 Характеристика типа исследования и научной гипотезы

Учитывая имеющиеся литературные данные о возможном улучшении непосредственных результатов при использовании МВР+ОА над МВР, данное исследование направлено на определение преимущества применения комбинированной предоперационной подготовки МВР+ОА в сравнении с МВР, то есть относится к исследованиям типа превосходства (superiority trial). В качестве нулевой гипотезы тестируется утверждение о том, что при использовании механической подготовки кишки с или без применения перорального антибиотика рифаксимины различия в частоте связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений отсутствуют. В случае получения статистически значимых различий нулевая гипотеза отвергается и принимается альтернативная гипотеза о том, что частота развития инфекционных осложнений после выполнения

резекции прямой кишки по поводу рака при использовании МВР+ОА ниже, чем при использовании МВР.

2.1.2 Этап скрининга

Включение пациентов в исследование производилось после подписания пациентом информированного добровольного согласия в результате скрининга и определения соответствия пациентов критериям исследования, указанным в п. 2.1.3. В первичной медицинской документации отображались результаты дооперационных обследований. Всем пациентам на дооперационном этапе были выполнены колоноскопия, гистологическое исследование и верификация злокачественной опухоли, магнитно-резонансная томография малого таза (МРТ), компьютерная томография (КТ) грудной клетки, брюшной полости, малого таза (при наличии противопоказаний к выполнению магнитно-резонансной томографии). По заключению инструментальных исследований (колоноскопии с помощью ригидного/гибкого эндоскопа, магнитно-резонансной томографии малого таза) определялась локализация опухоли. Верхней границей прямой кишки, согласно рекомендациям NCCN, было принято считать участок кишки, который пересекает воображаемая линия от мыса крестца до верхнего края лобкового симфиза при МРТ малого таза [30]. Отдел толстой кишки на расстоянии 15-17 см от анального края по данным колоноскопии/МРТ малого таза определялся как ректосигмоидное соединение.

Для оценки ответа опухоли на проведенное неoadъювантное лечение выполнялись рестадирующие исследования с определением изменения категории T, N, степени регресса опухоли (tumor regression grading – TRG), статуса циркулярного края резекции (CRM - circumferential resection margin). Показания к проведению неoadъювантного лечения определялись мультидисциплинарным консилиумом согласно существующим клиническим рекомендациям [30, 52, 12]. На этапе скрининга определялся объем хирургического вмешательства, предполагаемый доступ. Все данные фиксировались в первичной медицинской документации.

2.1.3 Критерии включения и невключения пациентов в исследование

Все пациенты должны были строго удовлетворять критериям включения и не иметь никаких критериев невключения.

Критерии включения:

1. Пациенты с диагнозом рак прямой кишки или ректосигмоидного соединения толстой кишки согласно восьмой версии международной классификации TNM cT1-T4aN0-2bM0-1 (при резектабельности метастазов) с установленными клинически показаниями для выполнения резекции прямой кишки с формированием первичного анастомоза.
2. Возраст 18 лет и более
3. Статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) - 0-2
4. Подписанное информированное добровольное согласие

Критерии невключения

1. Наличие терапевтических или психиатрических причин, затрудняющих принятие решения пациентом об участии в исследовании
2. Беременность или период лактации
3. Наличие сопутствующей патологии, являющейся абсолютным противопоказанием для оперативного лечения
4. Прием антибиотиков в течение предыдущих 30 дней до включения в исследование
5. Функционирующая стома
6. Противопоказания к приему препаратов, входящих в состав подготовки кишки
7. Планируемое выполнение обструктивной резекции или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки
8. Наличие острого нарушения кишечной проходимости, кровотечения, перфорации опухоли
9. Наличие синхронных или метасинхронных опухолей в анамнезе вне ремиссии

2.1.4 Этап рандомизации

Рандомизация выполнялась в соотношении 1:1 в группу МВР+ОА или МВР по предварительно созданному списку рандомизации, который включал в себя, в том числе, определение и разделение пациентов по стратам. Для предупреждения дисбаланса между исследуемой группой и группой контроля по комбинациям известных прогностических факторов до начала включения пациентов были выбраны следующие страты: пол, возраст, наличие неоадьювантного лечения, планируемый доступ, наличие сахарного диабета.

2.1.5 Пероральные антибиотики

В исследуемой группе МВР+ОА пациенты получали пероральный антибиотик рифаксимин. Рифаксимин - пероральный, слабоабсорбируемый, действующий в просвете кишки антибиотик широкого спектра действия в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Антибиотик связывается с β субъединицей бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразы, таким образом ингибируя синтез бактериальной РНК [107]. Выбор рифаксимины в качестве перорального антибиотика в данном исследовании обусловлен механизмом его действия в отношении широкого спектра бактерий, действием антибиотика в просвете кишки за счет плохой всасываемости и наличием зарегистрированного для перорального приема показания с целью профилактики инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

Рифаксимин принимался по следующей схеме:

- По 400 мг каждые 12 часов в течение 3 дней до операции в 09.00 и 21.00

При пропуске рекомендуемого времени приема ОА пациенту необходимо было принять пропущенные таблетки не позднее, чем за два часа до следующего по расписанию приема. Иначе пациент должен был оставить пропущенные таблетки и принимать следующие по расписанию таблетки согласно рекомендуемому режиму.

В обеих группах проводилась внутривенная антибиотикопрофилактика согласно правилам по периоперационной профилактике, принятым в центре.

2.1.6 Механическая подготовка кишки

В обеих группах пациенты получали механическую подготовку кишки. МВР проводилась с использованием препарата, основанном на макроголе. Прием осуществлялся в день перед операцией по времени:

- с 17.00 до 18.00 – прием первого литра раствора
- с 19.00 до 20.00 – прием второго литра раствора

После каждого принятого литра препарата требовалось выпить по 500 мл разрешенной жидкости с 18.00 до 19.00 и с 20.00 до 21.00 соответственно.

При пропуске времени начала приема МВР раствор необходимо было начать принимать как можно раньше с соблюдением интервала приема раствора препарата и прозрачных жидкостей после. В случае пропуска времени начала приема второй порции раствора, прием также необходимо было начать как можно раньше. Закончить прием раствора препарата в любом случае необходимо было не позднее, чем за 30 минут до времени последнего приема жидкости перед операцией, соответственно прием прозрачных жидкостей завершался строго ко времени последнего приема жидкостей.

В обеих группах было возможно использование очистительных клизм общим объемом не более 500 мл вечером накануне операции, утром в день операции, либо во время операции.

2.1.7 Меры обеспечения необходимого режима подготовки и способы оценки соблюдения режима

Пациентам выдавались памятки с необходимым режимом приема ОА и МВР (приложения 1 и 2). Также, в случае попадания пациента в группу МВР+ОА, за день до начала подготовки совершался телефонный звонок-напоминание, разъяснялась важность получения подготовки, определенной в процессе рандомизации. Для улучшения соблюдения режима, а также в качестве

дополнительного напоминания пациентам выдавались контейнеры с необходимым количеством таблеток, разложенными по дням приема.

Для оценки осуществимости предоперационной подготовки пациентам выдавалась таблица для заполнения режима приема препаратов (приложения 3 и 4). После окончания подготовки (утром в день операции) производился сбор контейнеров с подсчетом оставшихся таблеток и заполненной пациентом таблицы с режимом приема МВР и ОА.

Все данные о незавершенном/повторном курсе антибиотиков или раствора МВР, плохой переносимости/развитии аллергической реакции указывались в первичной медицинской документации.

2.1.8 Хирургический этап

После предоперационной подготовки кишки выполнялось оперативное вмешательство в объеме резекции прямой кишки лапароскопическим, роботическим или открытым доступом с соблюдением принципов эмбрионально-ориентированной хирургии. Оперативное вмешательство должно было включать в себя прецизионную работу с разделением тканей в пределах эмбриональных слоев острым путем (соблюдение принципов парциальной/тотальной мезоректумэктомии), обеспечение адекватного онкологического клиренса (обработка нижней брыжеечной артерии не дистальнее уровня D2, отступ от видимого края опухоли по мезоректальной клетчатке не менее 5 см или выполнение тотальной мезоректумэктомии), формирование анастомоза без натяжения, мобилизация селезеночного изгиба при необходимости (по решению оператора). Выбор доступа определялся хирургом.

К выполнению оперативного вмешательства были допущены 3 зарегистрированных хирурга. Требованиям для участия был опыт выполнения не менее 20 резекций прямой кишки при раке прямой кишки или ректосигмоидного соединения. Регистрация хирургов выполнялась отдельно для открытого и мини-инвазивных доступов. Допущенный к участию в исследовании хирург должен был непосредственно участвовать в выполнении операции от начала мобилизации до

этапа зашивания ран. Допускалось участие хирурга в качестве ассистента. В первичной медицинской документации указывалась фактическая роль хирурга в составе операционной бригады.

2.1.9 Послеоперационное лечение и наблюдение пациентов

Послеоперационное лечение и наблюдение проводилось согласно принятым в центре правилам и являлось ответственностью лечащего врача. Типичные характеристики послеоперационного течения указывались в первичной медицинской документации (даты поступления и выписки, сроки пребывания в отделении интенсивной терапии, факт выполнения вмешательств для лечения осложнений).

В случае получения отделяемого ран, полости несостоятельности анастомоза или абсцесса выполнялось обязательное бактериологическое исследование.

Назначение антибактериальной терапии в послеоперационном периоде являлось ответственностью лечащего врача. Применение любых антибиотиков фиксировалось в истории болезни (включая начало и окончание антибиотикотерапии) с объяснением причины в случае изменения схемы антибактериальной терапии (например, получение результатов бактериологического исследования с антибиотикограммой).

Особенности течения послеоперационного периода оценивались в течение 30 дней после операции, осложнения регистрировались по классификации Clavien-Dindo [43]. В случае выписки пациента из стационара до наступления периода 30 дней после операции выполнялся телефонный звонок/очный осмотр с указанием результата визита о наличии или отсутствии признаков развития послеоперационных осложнений.

Для характеристики тяжести клинического течения и проводимого лечения несостоятельности анастомоза использовалась применяемая в настоящее время классификация the International Study Group of Rectal Cancer [100]. Согласно данной системе оценок, несостоятельность анастомоза Grade A характеризуется

отсутствием клинических симптомов и необходимости специального лечения. Несостоятельность анастомоза оценивается как Grade B в случае наличия у пациента симптомов абдоминальной или тазовой боли, поступления гнойного отделяемого или кишечного содержимого по дренажу, изменений в лабораторных показателях в виде появления лейкоцитоза и повышения С-реактивного белка. У пациентов с несостоятельностью анастомоза Grade B проводится консервативное или мини-инвазивное лечение без повторного оперативного вмешательства. В случае серьезного ухудшения состояния пациента, появления симптомов перитонита, необходимости повторного хирургического вмешательства, несостоятельность анастомоза, согласно классификации the International Study Group of Rectal Cancer, оценивается как Grade C.

2.2 Конечные точки исследования

Первичная конечная точка – частота послеоперационных инфекционных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, то есть включающих раневую инфекцию, несостоятельность анастомоза, внутрибрюшные/тазовые абсцессы. Период наблюдения для оценки первичной конечной точки составил 30 дней после операции.

1) Раневая инфекция

Критерии:

Включает хотя бы один из слоев передней брюшной стенки (кожа, подкожная жировая клетчатка, фасции, мышцы, апоневроз) в месте любого разреза (лапаротомия, минилапаротомия, место установки порта по Hasson, троакарная рана) и имеет хотя бы один из следующих признаков:

- Выделение гнойного отделяемого из раны
- Получение жидкости любого характера непосредственно из раны либо в ходе дренирования при подтверждении бактериологическим методом наличия в жидкости микроорганизмов

2) Несостоятельность анастомоза

Критерии:

Наличие дефекта в области межкишечного анастомоза, определенное при пальцевом ректальном исследовании и/или в ходе инструментальных исследований (колоноскопии, КТ, КТ с введением контрастного вещества per rectum, МРТ) и/или интраоперационно

3) Внутрибрюшной/тазовый абсцесс

Критерии:

Наличие отграниченного жидкостного скопления в брюшной полости/полости малого таза, подтвержденное с помощью инструментальных исследований (УЗИ/КТ/МРТ) либо интраоперационно, имеет хотя бы один из следующих признаков:

- Гнойный характер скопления
- Имеется подтвержденное бактериологическим методом наличие в жидкости микроорганизмов

Вторичные конечные точки (оценивались в течение 30 дней после операции):

1) Все послеоперационные осложнения:

Пневмония, внутрибрюшное кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии или ее ветвей и другие, подтвержденные клинически или инструментально

2) Частота и структура интраоперационных осложнений

3) Длительность операции (в минутах)

4) Субъективная оценка качества подготовки кишки (определялась хирургом по шкале)

5) Переносимость схемы подготовки кишки

Оценивались все нежелательные явления, возникающие у пациента вследствие проведения предоперационной подготовки кишки. Нежелательные явления регистрировались согласно классификации

СТСАЕ. Также анализировались пациенты, предоперационная подготовка которых была прекращена ввиду развития нежелательных явлений

б) Осуществимость проведения предоперационной подготовки

Оценивалась точность соблюдения пациентом определенной в ходе рандомизации схемы предоперационной подготовки кишки

2.3 Требования к сбору данных

В первичной медицинской документации помимо стандартной информации о пациенте требовалась регистрация дополнительной необходимой для исследования информации.

2.3.1 Дополнительные данные на этапе скрининга

На этапе скрининга в первичной медицинской документации фиксировались:

- значение и дата определения уровня глюкозы, гемоглобина, общего белка, в случае наличия указывались отклонения других лабораторных показателей
- наличие сахарного диабета, год выявления, факт инсулинотерапии
- выполненные ранее хирургические вмешательства с указанием показаний и доступа
- анамнез курения с указанием стажа в единицах пачка/лет

2.3.2 Требования к сбору данных на этапе операции

В протоколе операции указывались:

- антисептик, используемый для обработки операционного поля
- факт использования интраоперационного обогрева вводимых внутривенно растворов
- использование инцизной пленки
- количество кассет, используемых для пересечения культи прямой кишки

- факт использования водно-воздушных проб/эндоскопического интраоперационного исследования на предмет состоятельности анастомоза и результат
- в случае отказа от формирования первичного анастомоза и выполнения обструктивной резекции прямой кишки указывались причины, которые привели к принятию данного решения
- способ удаления препарата при лапароскопическом доступе: поперечная/продольная минилапаротомия, доступ по Пфанненштилю
- способ отграничения раны при удалении препарата
- интраоперационные осложнения
- объем кровопотери
- факт наличия или отсутствия стомы, вид стомы, указывались причины, которые привели к решению о формировании или отказе от стомы
- факт установки дренажей, их количество и место установки

2.3.3 Оценка качества подготовки кишки

Интраоперационно хирургом проводилась оценка качества подготовки кишки согласно шкалам. При ревизии оценивалось качество подготовки тонкой кишки. После пересечения адорального опухоли участка кишки определялось качество подготовки толстой кишки. Характер подготовки прямой кишки фиксировался при формировании анастомоза.

Оценка качества подготовки кишки указывалась хирургом согласно следующим шкалам:

1) Подготовка тонкой кишки:

«0» нераздутая кишка (не затрудняет манипуляции)

«1» умеренно заполненная кишка (частично затрудняет манипуляции)

«2» выраженно заполненная кишка (значимо затрудняет манипуляции вплоть до конверсии доступа)

2) Подготовка толстой кишки (оценивалась после пересечения):

«0» нет содержимого

- «1» газ
- «2» жидкое содержимое в незначительном количестве
- «3» большое количество жидкого содержимого
- «4» частично оформленный стул
- «5» оформленный стул

3) Подготовка прямой кишки (оценивалась во время формирования анастомоза)

- «0» нет содержимого
- «1» газ
- «2» жидкое содержимое в незначительном количестве
- «3» большое количество жидкого содержимого
- «4» частично оформленный стул
- «5» оформленный стул

2.3.4 Регистрация нежелательных явлений

Все нежелательные явления (любое неблагоприятное или нежелательное отклонение, включая лабораторные показатели, необязательно связанное с характером предоперационной подготовки кишки), регистрировались и отображались в первичной медицинской документации. Субъективно оценивалась и указывалась предполагаемая связь нежелательного явления с предоперационной подготовкой кишки и хирургическим вмешательством.

Также регистрировались серьезные нежелательные явления, то есть неблагоприятные события, потребовавшие повторной госпитализации или продления госпитализации, приведшие к смерти, стойкой или значительной нетрудоспособности/инвалидности, а также являющиеся опасными для жизни.

2.4 Определения объема выборки исследования

Для определения объема выборки использовались имеющиеся данные внутреннего регистра, согласно которым частота развития связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений у пациентов, которым была выполнена резекция прямой кишки по поводу рака с использованием только

механической подготовки кишки, составляет 25%. Предполагаемая частота послеоперационных инфекционных осложнений при применении механической подготовки кишки с пероральными антибиотиками составляла 7%. При расчете объема выборки, направленного на определение статистического превосходства изучаемого метода, согласно методу Chow S, Shao J, Wang H., при значениях $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,20$, при рандомизации в соотношении 1:1, необходимый объем выборки составил 98 пациентов [38]. При определении по методу Casagrande, Pike and Smith при аналогичных значениях α , β и ожидаемом снижении частоты послеоперационных инфекционных осложнений с 25% до 7% объем выборки составил - 98 пациентов [36]. Учитывая тождественность полученных данных, окончательный объем выборки составил 98 пациентов.

2.5 Методы статистического анализа данных

В качестве нулевой гипотезы в настоящем исследовании тестировалось утверждение о том, что при использовании механической подготовки кишки с или без применения перорального антибиотика рифаксими́на различия в частоте развития послеоперационных инфекционных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, после резекции прямой кишки по поводу рака отсутствуют. Для определения простого статистического превосходства одного метода над другим рассчитывалось отношение рисков (risk ratio – RR), то есть отношение пропорций пациентов, у которых отмечено наличие инфекционных осложнений в группе МВР+ОА и группе МВР, и 95% его доверительный интервал (95% confidence interval – 95% CI). При условии получения отношения рисков более 1 и/или включения 95% его доверительного интервала значения 1, принималась нулевая гипотеза об отсутствии разницы в частоте послеоперационных инфекционных осложнений. В случае получения RR менее 1 и отсутствия пересечения верхней границы 95% CI со значением 1, нулевая гипотеза отвергалась и принималась альтернативная гипотеза о том, что использование МВР с ОА превосходит использование МВР без ОА.

Проводился intention to treat (ITT) анализ полученных данных, то есть анализ пациентов, рандомизированных в исследуемую или контрольную группу, вне зависимости от фактически полученной предоперационной подготовки. Также был выполнен per protocol (PP) анализ, то есть анализ среди пациентов, предоперационная подготовка кишки которых соответствовала группе рандомизации [91].

При анализе вторичных конечных точек для оценки номинальных данных использовался критерий Пирсона (Хи-квадрат) или точный тест Фишера в случае, если распределение тестируемой величины приблизительно равно теоретическому распределению хи-квадрат, то есть если ожидаемое число в любой из клеток таблиц сопряженности было менее 5. Также определялось отношение рисков и 95% его доверительный интервал. Для сравнения средних значений количественных переменных использовались параметрические и непараметрические критерии в зависимости от типа распределения. Выборка данных, состоящая из количественных переменных, оценивалась на предмет нормальности распределения при помощи непараметрического критерия Шапиро-Уилка. При наличии нормального распределения использовался t-критерий для независимых выборок. При несоответствии распределения переменной закону нормального распределения, а также при анализе порядковых данных использовался U-критерий Манна — Уитни.

Количественные данные, выборка которых соответствовала закону нормального распределения, представлены в виде «среднее значение +/- стандартное отклонение». Количественные данные, распределение которых было отличным от нормального, отображены в виде «медиана (интерквартильный размах)». Качественные (номинальные и порядковые) данные представлены в виде частотного распределения.

Для определения взаимосвязи между переменными использовался регрессионный анализ. Включение слишком большого количества переменных в прогностическую модель для небольшого объема выборки в настоящем исследовании могло привести к определению связи между переменными и

результату, который существует только в конкретном наборе данных [39]. Также использование распространенного правила, определяющего выбор одного параметра как предполагаемого фактора риска на 10 событий, в существующем наборе данных представлялось затруднительным. На первом этапе построения модели посредством однофакторного анализа определялся набор подходящих параметров среди множества переменных, имеющих влияние и клиническую значимость на основании имеющихся литературных данных и клинического опыта. С целью сделать окончательную модель более точной, исключить нецелесообразные переменные и обеспечить баланс между простотой и соответствием модели в многофакторный анализ включались переменные, значимость которых при однофакторном анализе соответствовала $p < 0.025$ [62]. В окончательной прогностической модели использовался метод обратного исключения (Backward elimination), позволяющего оценить прогностическую возможность всех включенных параметров. При применении в модели метода обратного исключения все переменные, включенные в регрессионный анализ, удаляются по одной до тех пор, пока не будет сочтено, что оставшиеся параметры вносят существенный вклад в результат [35]. При отображении результатов многофакторного регрессионного анализа представлены те переменные, пороговое значение p -value которых было менее 0.05.

Для определения взаимосвязи, то есть для исследования корреляции между двумя переменными, использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, применяемого при несоответствии распределения количественной переменной закону нормального распределения, а также для порядковых переменных [90].

Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics, версия 25.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика включенных в исследование пациентов

В настоящую исследовательскую работу включены 99 пациентов, которым проводилось лечение в отделении абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2020-2022 годы. Схема исследования представлена на рисунке 2.

На этапе рандомизации в исследуемую группу МВР+ОА был определен 51 пациент, 48 пациентов были определены в контрольную группу предоперационной подготовки МВР. 98 пациентам выполнено хирургическое лечение рака прямой кишки или ректосигмоидного соединения, послеоперационное лечение и наблюдение. 1 пациенту, включенному в исследование и рандомизированному в группу МВР, хирургическое вмешательство не выполнено в связи с достижением полного клинического ответа опухоли на этапе проведения предоперационной консолидирующей химиотерапии. На основании результатов стадирующих исследований данного пациента после проведенной пролонгированной химиолучевой терапии и трех циклов консолидирующей химиотерапии по схеме FOLFOX, мультидисциплинарным консилиумом принято решение о возможной тактике активного наблюдения (watch and wait). Вследствие отсутствия проведения предоперационной подготовки кишки и выполнения хирургического лечения, данный пациент не включен в итоговый анализ.

Таким образом, послеоперационное наблюдение, оценка первичной и вторичных конечных точек в течение 30 дней выполнялась у 98 пациентов. Проведен анализ полученных данных по принципу намеренного вида лечения (ИТТ), то есть анализ пациентов, рандомизированных в ту или иную группу вне зависимости от фактически полученного лечения (51 пациент в исследуемой группе МВР+ОА, 47 пациентов в группе контроля МВР).

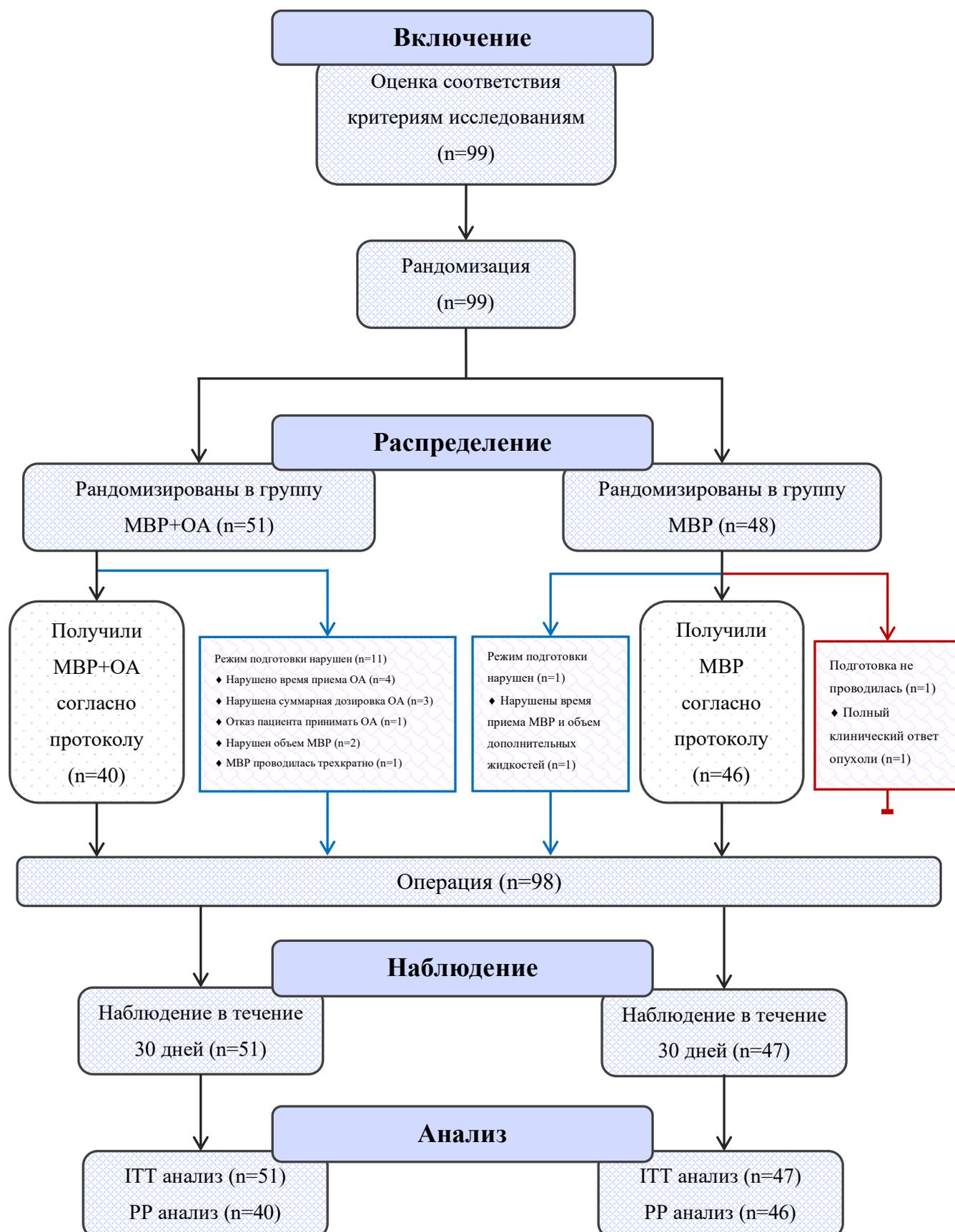


Рис 2. Схема исследования

Также был выполнен анализ групп пациентов согласно протоколу (PP), то есть среди пациентов, предоперационная подготовка кишки которых соответствовала назначенной группе рандомизации. В PP анализ включены 86 пациентов: 40 пациентов в исследуемой группе МВР+ОА и 46 пациентов в контрольной группе МВР.

Базовые демографические и клинические характеристики пациентов в обеих группах представлены в таблице 1.

Возрастные, половые характеристики, средний индекс массы тела, а также другие клинические характеристики пациентов, описывающие общий статус на этапе включения в исследование (наличие сопутствующей патологии, функциональный статус пациентов по шкале ECOG, физический статус по классификации ASA, индекс коморбидности Charlson, наличие операций на брюшной или паховой областях в анамнезе, дооперационные значения гемоглобина, общего белка и глюкозы плазмы крови) были сопоставимы в обеих группах.

Таблица 1. Базовые демографические и клинические характеристики пациентов

	Группа МВР+ОА (n=51)	Группа МВР (n=47)
Пол		
Женский	27 (52,9%)	22 (46,8%)
Мужской	24 (47,1%)	25 (53,2%)
Возраст, годы	60,47+/-11,13	60,91+/-12,76
ИМТ, кг/м²	27,36+/-3,70	27,16+/-3,95
Статус курения		
Отсутствие анамнеза курения	39 (76,5%)	35 (74,5%)
Курение на момент включения в исследование	10 (19,6%)	4 (8,5%)
Курение в анамнезе, но не на момент лечения	2 (3,9%)	8 (17,0%)
Стаж курения, пачка/лет	18,00+/-13,65	24,27+/-17,25 ^с

Функциональный статус по шкале ECOG		
0	48 (94,1%)	38 (80,9%)
1	3 (5,9%)	9 (19,1%)
Физический статус по классификации ASA		
Не определялся	1 (2,0%)	0
I	1 (2,0%)	1 (2,1%)
II	26 (51,0%)	23 (48,9%)
III	23 (45,1%)	23 (48,9%)
Сопутствующая патология		
Нарушение толерантности к глюкозе	2 (3,9%)	6 (12,8%)
Сахарный диабет	10 (19,6%)	5 (10,6%)
Инфаркт миокарда	2 (3,9%)	4 (8,5%)
Инсульт	3 (5,9%)	2 (4,3%)
Индекс коморбидности Charlson		
Легкий (0-2)	10 (19,6%)	7 (14,9%)
Средний (3-4)	19 (37,3%)	17 (36,2%)
Тяжелый (≥ 5)	22 (43,1%)	23 (48,9%)
Операции на брюшной и паховой областях в анамнезе	26 (51,0%)	15 (31,9%)
Общий белок, г/л	70,40 (68,00-73,00) [†]	71,00 (66,14-72,55) [‡]
Глюкоза, ммоль/л	5,25 (5,01-6,04) [§]	5,55 (5,09-6,12)
Гемоглобин, г/л	128 (122-135)	130 (117-142)

[‡]пропущено значение у 1 пациента. [§]пропущены значения у 2 пациентов. [†]пропущены значения у 4 пациентов

Клинические характеристики опухолевого процесса и неoadьювантного лечения представлены в таблице 2. Пациенты в обеих группах рандомизации сопоставимы по локализации первичной опухоли, клинической стадии опухолевого процесса согласно классификации TNM, характеристикам опухоли по данным предоперационных обследований, особенностям проведенного неoadьювантного лечения.

Таблица 2. Клинические характеристики опухоли и неoadъювантного лечения

	Группа МВР+ОА (n=51)	Группа МВР (n=47)
Локализация опухоли		
Ректосигмоидное соединение	2 (3,9%)	4 (8,5%)
Верхнеампулярный отдел прямой кишки	16 (31,4%)	10 (21,3%)
Среднеампулярный отдел прямой кишки	22 (43,1%)	20 (42,6%)
Нижнеампулярный отдел прямой кишки	11 (21,6%)	13 (27,7%)
Клиническая T стадия		
T1	1 (2,0%)	3 (6,4%)
T2	15 (29,4%)	9 (19,1%)
T3	32 (62,7%)	32 (68,1%)
T4a	3 (5,9%)	3 (6,4%)
Клиническая N стадия		
N0	22 (43,1%)	21 (44,7%)
N+	29 (56,9%)	26 (55,3%)
Клиническая M стадия		
M0	50 (98%)	45 (95,7%)
M1	1 (2,0%)	2 (4,3%)
Опухолевый стеноз непроходимый для эндоскопа при колоноскопии	2 (3,9%)	4 (8,5%)
Высота опухоли от m. puborectalis по МРТ, мм	74,0 (48,8-100,0) ^с	55,0 (45,0-100,0) ^д
Протяженность опухоли по МРТ, мм	35,0 (27,0-45,0)	38,0 (27,3-44,8) ^е
CRM		
Отрицательный	38 (74,5%)	32 (68,1%)
Положительный	12 (23,5%)	12 (25,5%)
Не определялся	1 (2,0%)	3 (6,4%)

Неoadьювантная лучевая терапия	30 (58,8%)	26 (55,3%)
ЛТ 5x5 (% от общего числа пациентов)	5 (9,8%)	4 (8,5%)
Пролонгированная ХЛТ (% от общего числа пациентов)	25 (49,0%)	22 (46,8%)
Количество недель между ЛТ и операцией, недели		
ЛТ 5x5	13,4 (5,4-17,9)	14,7 (11,4-20,7)
Пролонгированная ХЛТ	17,2+/-5,8	16,6+/-3,9
Неoadьювантная химиотерапия	21 (41,2%)	17 (36,2%)
Количество циклов неoadьювантной ХТ	3 (3-5)	3 (3-4)

‘пропущено значение у 1 пациента. “пропущены значения у 3 пациентов. ¶пропущены значение у 4 пациентов.

ЛТ – лучевая терапия

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

ЛТ 5x5 – крупнофракционная лучевая терапия

У 2 (3,9%) пациентов в исследуемой группе и у 4 (8,5%) пациентов в группе контроля отмечен непроходимый для эндоскопа опухолевый стеноз при колоноскопии. Однако, учитывая отсутствие клинических признаков кишечной непроходимости, удовлетворительную переносимость механической подготовки перед выполнением эндоскопического исследования, противопоказания для проведения МВР перед операцией не сформулированы, на основании чего указанные пациенты были включены в исследование.

Характеристики опухолевого процесса и неoadьювантного лечения в зависимости от клинической локализации опухоли в обеих группах оценены и представлены в таблице 3.

Таблица 3. Характеристики опухоли и неoadьювантного лечения в зависимости от локализации опухоли в обеих группах

	Группа МВР+ОА (n=51)				Группа МВР (n=47)			
	<i>РС</i> (n=2)	<i>ВА</i> (n=16)	<i>СА</i> (n=22)	<i>НАмп</i> (n=11)	<i>РС</i> (n=4)	<i>ВА</i> (n=10)	<i>СА</i> (n=20)	<i>НАмп</i> (n=13)
T1 стадия опухоли	1 (50,0%)	0	0	0	1 (25,0%)	2 (20,0%)	0	0
T2 стадия опухоли	0	5 (31,3%)	7 (31,8%)	3 (27,3%)	1 (25,0%)	0	4 (20,0%)	4 (30,8%)
T3 стадия опухоли	0	10 (62,5%)	15 (68,2%)	7 (63,6%)	2 (50,0%)	7 (70,0%)	14 (70,0%)	9 (69,2%)
T4a стадия опухоли	1 (50,0%)	1 (6,3%)	0	1 (9,1%)	0	1 (10,0%)	2 (10,0%)	0
N (+) статус	1 (50,0%)	10 (62,5%)	8 (36,4%)	5 (45,5)	3 (75,0%)	7 (70,0%)	10 (50,0%)	3 (23,1%)
M (+) статус	0	0	1 (4,5%)	0	0	1 (10,0%)	0	1 (7,7%)
CRM (+)	0	6 (37,5%)	3 (13,6%)	3 (27,3)	0	2 (20,0%)	7 (35,0%)	3 (23,1%)
Опухолевый стеноз непроходимый для эндоскопа	0	1 (6,3%)	1 (4,5%)	0	0	3 (30,0%)	1 (5,0%)	0
Нео ЛТ	0	6 (37,5%)	14 (63,6%)	10 (90,9%)	0	2 (20,0%)	12 (60,0%)	12 (92,3%)
<i>ЛТ 5x5</i>	0	2 (12,5%)	3 (13,6%)	0	0	0	2 (10,0%)	2 (15,4%)
<i>ХЛТ</i>	0	4 (25,0%)	11 (50,0%)	10 (90,9%)	0	2 (20,0%)	10 (50,0%)	10 (76,9%)
Нео ХТ	0	5 (31,3%)	10 (45,5%)	6 (54,5%)	0	0	9 (45,0%)	8 (61,5%)

Нео – неoadьювантная

РС – ректосигмоидное соединение

ВА – верхнеампулярный отдел прямой кишки

СА – среднеампулярный отдел прямой кишки

НАмп – нижеампулярный отдел прямой кишки

Таким образом, полученные данные о базовых демографических характеристиках пациентов, характеристиках опухоли и неoadъювантного лечения позволяют сделать вывод о сопоставимости сравниваемых групп. Кроме того, рандомизированный характер настоящей исследовательской работы позволяет избежать систематической ошибки и субъективного отбора при случайном распределении больных и обеспечивает сравнение двух групп пациентов, различающихся только по характеру предоперационной подготовки кишки [21].

3.2 Анализ связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений

В качестве первичной конечной точки, представленной в таблице 4, оценены развившиеся в течение 30 дней связанные с хирургическим вмешательством инфекционные осложнения (критерии указаны в разделе 2.2).

Таблица 4. Анализ первичной конечной точки

	Группа МВР+ОА n (ITT) = 51 n (PP) = 40	Группа МВР n (ITT) = 47 n (PP) = 46	RR (95% CI)	p-value
Инфекционные осложнения	ITT: 7 (13,7%) PP: 5 (12,5%)	ITT: 16 (34,0%) PP: 16 (34,8%)	ITT: 0,403 (0,182-0,893) PP: 0,359 (0,145-0,893)	<u>ITT: 0,018</u> <u>PP: 0,016</u>

В рамках ITT анализа частота инфекционных осложнений отмечена у 7 пациентов (13,7%) в исследуемой группе, у 16 пациентов (34,0%) – в группе контроля. При PP анализе частота инфекционных осложнений составила 12,5% и 34,8% в группе МВР+ОА и в группе МВР соответственно. Как при ITT анализе (RR=0,403, 95% CI: 0,182-0,893, p=0,018), так и при PP анализе (RR=0,359, 95% CI: 0,145-0,893, p=0,016) частота инфекционных осложнений достоверно ниже в исследуемой группе при уровне значимости менее 0,05.

Подробный анализ связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений, включающих раневую инфекцию, несостоятельность анастомоза и внутрибрюшные/тазовые абсцессы (критерии указаны в разделе 2.2) представлен в таблице 5.

Таблица 5. Анализ послеоперационных инфекционных осложнений

	Группа МВР+ОА n (ИТТ) = 51 n (РР) = 40	Группа МВР n (ИТТ) = 47 n (РР) = 46	RR (95% CI)	p-value
Инфекционные осложнения	ИТТ: 7 (13,7%) РР: 5 (12,5%)	ИТТ: 16 (34,0%) РР: 16 (34,8%)	<u><i>ИТТ: 0,403 (0,182-0,893)</i></u> <u><i>РР: 0,359 (0,145-0,893)</i></u>	<u><i>ИТТ: 0,018</i></u> <u><i>РР: 0,016</i></u>
Раневая инфекция	ИТТ: 5 (9,8%) РР: 3 (7,5%)	ИТТ: 3 (6,4%) РР: 3 (6,5%)	ИТТ: 1,536 (0,388-6,077) РР: 1,150 (0,246-5,381)	ИТТ: 0,717 РР: 1,000
<i>Развитие на 4 сутки после операции</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	-	-
<i>Развитие на 7 сутки после операции</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	-	-
<i>Развитие на 8 сутки после операции</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 0	ИТТ: 0 РР: 0	-	-
<i>Развитие после стационарного периода лечения</i>	ИТТ: 3 (5,9%) РР: 2 (5,0%)	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	-	-
<i>Clavien-Dindo 1</i>	ИТТ: 5 (9,8%) РР: 3 (7,5%)	ИТТ: 2 (4,3%) РР: 2 (4,3%)	-	-
<i>Clavien-Dindo 2</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	-	-
Несостоятельность анастомоза	ИТТ: 2 (3,9%) РР: 2 (5,0%)	ИТТ: 11 (23,4%) РР: 11 (23,9%)	<u><i>ИТТ: 0,168 (0,039-0,717)</i></u> <u><i>РР: 0,209 (0,049-0,888)</i></u>	<u><i>ИТТ: 0,005</i></u> <u><i>РР: 0,015</i></u>
<i>Развитие на 3 сутки после операции</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 2 (4,3%) РР: 2 (4,3%)	-	-

<i>Развитие на 4 сутки после операции</i>	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 1 (2,2%)	-	-
<i>Развитие на 5 сутки после операции</i>	ИТТ: 0 PP: 0	ИТТ: 5 (10,6%) PP: 5 (10,9%)	-	-
<i>Развитие на 6 сутки после операции</i>	ИТТ: 0 PP: 0	ИТТ: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)	-	-
<i>Развитие после стационарного периода лечения</i>	ИТТ: 0 PP: 0	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 1 (2,2%)	-	-
<i>Несостоятельность анастомоза Grade A</i>	ИТТ: 0 PP: 0	ИТТ: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	-	-
<i>Несостоятельность анастомоза Grade B</i>	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ИТТ: 6 (12,8%) PP: 6 (13,0%)	-	-
<i>Несостоятельность анастомоза Grade C</i>	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ИТТ: 4 (8,5%) PP: 4 (8,7%)	-	-
<i>Clavien-Dindo 1</i>	ИТТ: 0 PP: 0	ИТТ: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	-	-
<i>Clavien-Dindo 2</i>	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ИТТ: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)	-	-
<i>Clavien-Dindo 3b</i>	ИТТ: 0 PP: 0	ИТТ: 5 (10,5%) PP: 5 (10,9%)	-	-
<i>Clavien-Dindo 4a</i>	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ИТТ: 3 (6,4%) PP: 3 (6,5%)	-	-
Внутрибрюшной/газовый абсцесс	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ИТТ: 4 (8,5%) PP: 4 (8,7%)	ИТТ: 0,230 (0,027-1,988) PP: 0,288 (0,033-2,468)	ИТТ: 0,191 PP: 0,366
<i>Развитие на 4 сутки после операции</i>	ИТТ: 0 PP: 0	ИТТ: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)	-	-
<i>Развитие на 6 сутки после операции</i>	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ИТТ: 0 PP: 0	-	-
<i>Развитие на 7 сутки после операции</i>	ИТТ: 0 PP:	ИТТ: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	-	-
<i>Развитие на 13 сутки после операции</i>	ИТТ: 0 PP:	ИТТ: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	-	-

<i>Clavien-Dindo 1</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	-	-
<i>Clavien-Dindo 3a</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 3 (6,4%) РР: 3 (6,5%)	-	-

Частота раневой инфекции в исследуемой группе и группе контроля соответственно зарегистрирована у 9,8% и 6,4% пациентов при выполнении ИТТ анализа, у 7,5% и 6,5% пациентов – при РР анализе. Значимых различий при сравнении частоты раневой инфекции не отмечено. Тяжесть раневой инфекции по классификации Clavien-Dindo представлена в таблице 5.

Внутрибрюшные/тазовые абсцессы зафиксированы у 1 пациента в исследуемой группе и у 4 пациентов – в группе контроля. При сравнении частоты внутрибрюшных/тазовых абсцессов значимых различий в ИТТ (RR=0,230, 95% CI: 0,027-1,988, p=0,191) и в РР (RR=0,288, 95% CI: 0,033-2,468, p=0,366) анализах не отмечено. У 2 пациентов в группе МВР внутритазовый абсцесс развился вследствие несостоятельности культи прямой кишки. У одного пациента решение об отказе от формирования первичного анастомоза и выполнении обструктивной резекции принято на плановой операции. Второму пациенту первичный анастомоз формировался на плановой операции. Однако послеоперационный период осложнился некрозом нисходящей кишки, что потребовало выполнения обструктивной резекции, которая осложнилась прикультевым внутритазовым абсцессом.

Несостоятельность анастомоза отмечена у 2 пациентов в группе МВР+ОА, у 11 пациентов – в группе МВР. При ИТТ анализе (RR=0,168, 95% CI: 0,039-0,717, p=0,005) и при РР анализе (RR=0,209, 95% CI: 0,049-0,888, p=0,015) отмечено значимое снижение частоты несостоятельности анастомоза в группе МВР+ОА.

НА Grade A, согласно классификации the International Study Group of Rectal Cancer, отмечена у одного пациента в группе МВР. Несостоятельность анастомоза Grade B зарегистрирована у 1 пациента в группе МВР+ОА, у 6 пациентов – в группе МВР. У пациентов с несостоятельностью анастомоза Grade B проводилось

консервативное или мини-инвазивное лечение без повторного оперативного вмешательства: антибиотикотерапия, установка эндоскопической системы контролируемого отрицательного давления, установка дренажей под ультразвуковой навигацией. У 1 пациента в группе МВР+ОА и 4 пациентов в группе МВР с зарегистрированной несостоятельностью анастомоза Grade С выполнялась релапароскопия и дренирование брюшной полости с установкой эндоскопической системы контролируемого отрицательного давления.

У 1 пациента в исследуемой группе МВР+ОА послеоперационный период осложнился и несостоятельностью анастомоза Grade С, и раневой инфекцией. В группе МВР в течение 30 дней после хирургического вмешательства у одного пациента отмечено совместное развитие несостоятельности анастомоза Grade А и раневой инфекции, у другого - раневой инфекции и тазового абсцесса.

Характеристика возбудителей инфекционных осложнений представлена в таблице 6. Большая часть возбудителей относилась к семейству Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*). В группе МВР+ОА развитие раневой инфекции установлено по наличию гнойного отделяемого у 1 пациента в стационаре и у 2 пациентов – после окончания стационарного периода лечения. В группе МВР раневая инфекция определена у 1 пациента в стационаре по наличию отделяемого гнойного характера без выполнения бактериологического посева. Несостоятельность анастомоза в группе МВР обнаружена при эндоскопическом исследовании или при выполнении компьютерной томографии с введением контрастного вещества per rectum без определения возбудителя у 6 пациентов.

Таблица 6. Возбудители инфекционных осложнений

	Группа МВР+ОА n (ИТТ) = 51 n (РР) = 40			Группа МВР n (ИТТ) = 47 n (РР) = 46		
	<i>РИ</i> ИТТ: 5 (9,8%) РР: 3 (7,5%)	<i>НА</i> ИТТ: 2 (3,9%) РР: 2 (5,0%)	<i>ТА</i> ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	<i>РИ</i> ИТТ: 3 (6,4%) РР: 3 (6,5%)	<i>НА</i> ИТТ: 11 (23,4%) РР: 11 (23,9%)	<i>ТА</i> ИТТ: 4 (8,5%) РР: 4 (8,7%)
<i>Escherichia coli</i>	-	2	-	-	1	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	-	-	1	1
<i>Escherichia coli,</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	-	-	-	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	-	1	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	-	-	1	-	-
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	-	-	-	1	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa,</i> <i>Burkholderia (P.) cepacia</i>	-	-	-	-	1	-
<i>Escherichia coli,</i> <i>Morganella morganii</i>	-	-	-	-	1	-
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>/haemolyticus, Enterococcus</i> <i>faecium</i>	-	-	-	-	1	-
Неизвестно	3	-	-	1	6	-

РИ – раневая инфекция

ТА – тазовый абсцесс

Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ взаимосвязи между инфекционными осложнениями и клиническими параметрами представлен в таблицах 7-10.

Таблица 7. Анализ оценки факторов риска развития связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений

		Однофакторный анализ				Многофакторный регрессионный анализ			
		ИО (+) n = 23		ИО (-) n = 75		p-value	OR	95%CI	p-value
Пол	женский	8	34,8	41	54,7	0,095			
	мужской	15	65,2	34	45,3				
Возраст		63 (59-67)		61 (52-69)		0,811			
ИМТ		27,73 (24,62-30,67)		26,49 (24,69-29,06)		0,304			
ECOG		0 (0-0)		0 (0-0)		0,894			
Charlson Index		5 (4-5)		4 (3-5)		0,371			
ASA		3 (2-3)		2 (2-3)		0,063			
Диабет	(+)	4	17,4	11	14,7	0,747			
	(-)	19	82,6	64	85,3				
Операции на брюшной и паховой областях	(+)	12	52,2	29	38,7	0,251			
	(-)	11	47,8	46	61,3				
Курение в анамнезе	(+)	8	34,8	16	21,3	0,189			
	(-)	15	65,2	59	78,7				
Белок, г/л		70,90 (66,10-71,90)		70,95 (67,76-73,00)		0,372			
Гемоглобин, г/л		132 (122-149)		128 (119-137)		0,133	1,054	(1,009-1,101)	0,017
Глюкоза, ммоль/л		5,59 (5,05-6,07)		5,38 (5,01-6,08)		0,498			
Высота опухоли от зубчатой линии, мм		51,0 (41,5-100,0)		70,0 (50,0-100,0)		0,056			
Протяженность опухоли, мм		35,0 (27,8-40,0)		37,0 (27,0-45,5)		0,409			
Опухолевый стеноз при колоноскопии	(+)	0	0	6	8,0	0,331			
	(-)	23	100	69	92,0				
Неoadьювантное лечение	(+)	17	73,9	41	54,7	0,100			
	(-)	6	26,1	34	45,3				
Неoadьювантная химиотерапия	(+)	14	60,9	24	32,0	0,013	3,836	(1,052-13,985)	0,042
	(-)	9	39,1	51	68,0				
Неoadьювантная лучевая терапия	(+)	17	73,9	39	52,0	0,063			
	(-)	6	26,1	36	48,0				
Пероральные антибиотики	(+)	7	30,4	43	57,3	0,024	0,257	(0,076-0,867)	0,029
	(-)	16	69,6	32	42,7				
Объем раствора МВР, мл		2000 (2000-2000)		2000 (2000-2000)		0,854			

Объем дополнительных жидкостей, мл		1000 (1000-1000)		1000 (1000-1000)		0,720			
Клизмы	(+)	0	0	8	10,7	0,192			
	(-)	23	100	67	89,3				
Объем операции	ПР	5	21,7	29	38,7	0,017			
	НПР	16	69,6	46	61,3				
	БПЭ	2	8,7	0	0				
Доступ операции	Лап	0	0	72	96,0	0,622			
	Открыто	23	100	2	2,7				
	Конверсия	0	0	1	1,3				
Роль зарегистрированного хирурга	Оператор	21	91,3	65	86,7	0,615			
	Камерамен	1	4,3	8	10,7				
	Отсутствие	1	4,3	2	2,7				
Эпидуральная анестезия [‘]	(+)	19	86,4	67	89,3	0,708			
	(-)	3	13,6	8	10,7				
Подогрев в/в растворов ^{‘‘}	(+)	5	23,8	28	39,4	0,190			
	(-)	16	76,2	43	60,6				
Инцизная пленка ^{‘‘‘}	(+)	8	38,1	33	44,6	0,596			
	(-)	13	61,9	41	55,4				
Кол-во введений АБ на операции		2 (1-2)		2 (1-2)		0,650			
Длительность операции, мин		240 (210-285)		210 (190-250)		0,009	1,014	(1,002-1,025)	0,018
Кровопотеря	≥100	3	13,0	12	16,0	0,730			
	<100	20	87,0	63	84,0				
Интраоперационные осложнения	(+)	2	8,7	7	9,3	1,000			
	(-)	21	91,3	68	90,7				
Мобилизация селезеночного изгиба	(+)	5	21,7	15	20,0	1,000			
	(-)	18	78,3	60	80,0				
Формирование стомы	(+)	22	95,7	62	82,7	0,177			
	(-)	1	4,3	13	17,3				
Дренаж	(+)	21	91,3	65	86,7	0,726			
	(-)	2	8,7	10	13,3				
Оценка подготовки тонкой кишки		1 (1-1)		1 (1-1)		0,697			
Оценка подготовки толстой кишки		2 (1-3)		2 (1-2)		0,075			
Оценка подготовки прямой кишки		3 (1-4)		1 (1-3)		0,244			

ИО – инфекционные осложнения, ПР – передняя резекция прямой кишки, НПР – низкая передняя резекция прямой кишки

[‘] пропущено значение у 1 пациента в группе ИО (+)

^{‘‘} пропущено значение у 2 пациентов в группе ИО (+), у 4 пациентов в группе ИО (-)

^{‘‘‘} пропущено значение у 2 пациентов в группе ИО (+), у 1 пациента в группе ИО (-)

При многофакторном анализе среди факторов риска развития всех связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений были выявлены: неоадьювантная химиотерапия, отсутствие пероральных антибиотиков, увеличение длительности операции, увеличение уровня гемоглобина.

При многофакторном анализе среди факторов риска развития несостоятельности анастомоза были выявлены: неоадьювантная лучевая терапия, отсутствие пероральных антибиотиков.

Таблица 8. Анализ оценки факторов риска развития несостоятельности анастомоза

		Однофакторный анализ				Многофакторный регрессионный анализ			
		НА (+) n = 13		НА (-) n = 85		p-value	OR	95%CI	p-value
Пол	женский	3	23,1	49	54,1	0,037			
	мужской	10	76,9	39	45,9				
Возраст		64 (53-67)		61 (52-68,5)		0,842			
ИМТ		27,73 (25,17-30,43)		26,54 (24,65-29,59)		0,448			
ECOG		0 (0-0)		0 (0-0)		0,712			
Charlson Index		5 (3-5)		4 (3-5)		0,560			
ASA		3 (2,5-3)		2 (2-3)		0,030			
Диабет	(+)	3	23,1	12	14,1	0,414			
	(-)	10	76,9	73	85,9				
Операции на брюшной и паховой областях	(+)	6	46,2	35	41,2	0,735			
	(-)	7	53,8	50	58,8				
Курение в анамнезе	(+)	5	38,5	19	22,4	0,296			
	(-)	8	61,5	66	77,6				
Белок, г/л		70,46 (66,00-71,00)		71,00 (67,69-73,00)		0,152			
Гемоглобин, г/л		132 (118,5-146,5)		128 (119,5-138)		0,593			
Глюкоза, ммоль/л		6,03 (5,07-6,28)		5,39 (5,01-6,02)		0,232			
Высота опухоли от зубчатой линии, мм		47,0 (41,0-55,0)		71,5 (50,0-100,0)		0,013			
Протяженность опухоли, мм		35,0 (29,0-40,0)		36,5 (27,0-45,5)		0,626			
Опухолевый стеноз при колоноскопии	(+)	0	0	6	7,1	1,000			
	(-)	13	100	79	92,9				

Неoadьювантное лечение	(+)	11	84,6	47	55,3	0,045		
	(-)	2	15,4	38	44,7			
Неoadьювантная химиотерапия	(+)	9	69,2	29	34,1	0,016		
	(-)	4	30,8	56	65,9			
Неoadьювантная лучевая терапия	(+)	11	84,6	45	52,9	0,032		14,295
	(-)	2	15,4	40	47,1			1
Пероральные антибиотики	(+)	2	15,4	48	56,5	0,006		0,022
	(-)	11	84,6	37	43,5			1
Объем раствора MBP, мл		2000 (2000-2000)		2000 (2000-2000)		0,692		
Объем дополнительных жидкостей, мл		1000 (1000-1000)		1000 (1000-1000)		0,834		
Клизмы	(+)	0	0	8	9,4	0,592		
	(-)	13	100	77	90,6			
Объем операции	ПР	1	7,7	33	38,8	0,065		
	НПР	12	92,3	50	58,8			
	БПЭ	0	0	2	2,4			
Доступ операции	Лап	0	0	82	96,5	0,789		
	Открыто	13	100	2	2,4			
	Конверсия	0	0	1	1,2			
Роль зарегистрированного хирурга	Оператор	11	84,6	75	88,2	0,576		
	Камерамен	1	7,7	8	9,4			
	Отсутствие	1	7,7	2	2,4			
Эпидуральная анестезия*	(+)	9	75,0	77	90,6	0,135		
	(-)	3	25,0	8	9,4			
Подогрев в/в растворов**	(+)	3	27,3	30	37,0	0,740		
	(-)	8	72,7	51	63,0			
Инцизная пленка***	(+)	4	36,4	37	44,0	0,752		
	(-)	7	63,6	47	56,0			
Кол-во введений АБ на операции		2 (2-2)		2 (1-2)		0,114		
Длительность операции, мин		230 (205-295)		192,5 (220-250)		0,202		
Кровопотеря	≥100	1	7,7	14	16,5	0,685		
	<100	12	92,3	71	83,5			
Интраоперационные осложнения	(+)	1	7,7	8	9,4	1,000		
	(-)	12	92,3	77	90,6			
Мобилизация селезеночного изгиба	(+)	3	23,1	17	20,0	0,725		
	(-)	10	76,9	68	80,0			
Формирование стомы	(+)	13	100	71	83,5	0,204		
	(-)	0	0	14	16,5			
Дренаж	(+)	13	100	73	85,9	0,358		
	(-)	0	0	12	14,1			
Оценка подготовки тонкой кишки		1 (1-1)		1 (1-1)		0,906		

Оценка подготовки толстой кишки	2 (1,5-3)	2 (1-2)	0,051	
Оценка подготовки прямой кишки	2 (1-4)	2 (1-3)	0,867	

‘пропущено значение у 1 пациента в группе НА (+)

“пропущено значение у 2 пациентов в группе НА (+), у 4 пациентов в группе НА (-)

““пропущено значение у 2 пациентов в группе НА (+), у 1 пациента в группе НА (-)

При многофакторном анализе среди факторов риска развития раневой инфекции были выявлены: увеличение длительности операции, снижение объема раствора МВР, увеличение уровня гемоглобина.

Таблица 9. Анализ оценки факторов риска развития раневой инфекции

	Однофакторный анализ			Многофакторный регрессионный анализ			
		РИ (+) n = 8	РИ (-) n = 90	p-value	OR	95%CI	p-value
Пол	женский	4 50,0	45 50,0	1,000			
	мужской	4 50,0	45 50,0				
Возраст		61,5 (44,75-63,5)	62 (52,75-68,25)	0,278			
ИМТ		30,56 (27,62-36,28)	26,32 (24,62-29,19)	0,020			
ECOG		0 (0-0)	0 (0-0)	0,982			
Charlson Index		4,5 (2-5,75)	4 (3-5)	0,711			
ASA		2 (2-3)	2 (2-3)	0,580			
Диабет	(+)	2 25,0	13 14,4	0,604			
	(-)	6 75,0	77 85,6				
Операции на брюшной и паховой областях	(+)	5 62,5	36 40,0	0,273			
	(-)	3 37,5	54 60,0				
Курение в анамнезе	(+)	3 37,5	21 23,3	0,401			
	(-)	5 62,5	69 76,7				
Белок, г/л		68,6 (64,99-72,55)	71,0 (67,5-73,0)	0,439			
Гемоглобин, г/л		136,5 (123,25-155,25)	128,5 (118,75-137,5)	0,144	1,092	(1,017-1,173)	0,016
Глюкоза, ммоль/л		5,45 (5,09-6,31)	5,42 (5,01-6,06)	0,671			
Высота опухоли от зубчатой линии, мм		50,0 (44,0-100,0)	65,0 (46,5-100,0)	0,540			

Протяженность опухоли, мм		34,0 (25,0-37,0)		35,5 (27,0-45,0)		0,516			
Опухолевый стеноз при колоноскопии	(+)	0	0	6	6,7	1,000			
	(-)	8	100	84	93,3				
Неoadьювантное лечение	(+)	6	75,0	52	57,8	0,466			
	(-)	2	25,0	38	42,2				
Неoadьювантная химиотерапия	(+)	5	62,5	33	36,7	0,255			
	(-)	3	37,5	57	63,3				
Неoadьювантная лучевая терапия	(+)	6	75,0	50	55,6	0,460			
	(-)	2	25,0	40	44,4				
Пероральные антибиотики	(+)	5	62,5	45	50,0	0,715			
	(-)	3	37,5	45	50,0				
Объем раствора МВР, мл		2000 (1962,5-2000)		2000 (2000-2000)		0,194	0,994	(0,988-1,000)	0,040
Объем дополнительных жидкостей, мл		1000 (1000-1000)		1000 (1000-1000)		1,000			
Клизмы	(+)	0	0	8	8,9	1,000			
	(-)	8	100	82	91,1				
Объем операции	ПР	2	25,0	32	35,6	0,086			
	НПР	5	62,5	57	63,3				
	БПЭ	1	12,5	1	1,1				
Доступ операции	Лап	8	100	87	96,7	0,871			
	Открыто	0	0	2	2,2				
	Конверсия	0	0	1	1,1				
Роль зарегистрированного хирурга	Оператор	8	100	78	86,7	0,545			
	Камерамен	0	0	9	10,0				
	Отсутствие	0	0	3	3,3				
Эпидуральная анестезия ⁴	(+)	8	100	78	87,6	0,591			
	(-)	0	0	11	12,4				
Подогрев в/в растворов ⁴⁴	(+)	2	25,0	31	36,9	0,707			
	(-)	6	75,0	53	63,1				
Инцизная пленка ⁴⁴⁴	(+)	4	50,0	37	42,5	0,723			
	(-)	4	50,0	50	57,5				
Кол-во введений АБ на операции		2 (2-2)		2 (1-2)		0,186			
Длительность операции, мин		275,5 (237,5-405)		220 (190-250)		0,003	1,029	(1,011-1,048)	0,002
Кровопотеря	≥100	1	12,5	14	15,6	1,000			
	<100	7	87,5	76	84,4				
Интраоперационные осложнения	(+)	2	25,0	7	7,8	0,157			
	(-)	6	75,0	83	92,2				
Мобилизация селезеночного изгиба	(+)	2	25,0	18	20,0	0,664			
	(-)	6	75,0	72	80,0				
Формирование стомы	(+)	8	100	76	84,4	0,597			
	(-)	0	0	14	15,6				

Дренаж	(+)	8	100	78	86,7	0,590
	(-)	0	0	12	13,3	
Оценка подготовки тонкой кишки		1 (1-1)		1 (1-1)		0,811
Оценка подготовки толстой кишки		2 (1-2,75)		2 (1-2)		0,635
Оценка подготовки прямой кишки		3 (1-3,75)		2 (1-3)		0,557

РИ – раневая инфекция

‘ пропущено значение у 1 пациента в группе РИ (-)

“пропущено значение у 6 пациентов в группе РИ (-)

““пропущено значение у 3 пациентов в группе РИ (-)

При многофакторном анализе факторы риска развития внутрибрюшных/тазовых абсцессов не выявлены.

Таблица 10. Анализ оценки факторов риска развития внутрибрюшных/тазовых абсцессов

		Однофакторный анализ				Многофакторный регрессионный анализ		
		ТА (+) n = 5		ТА (-) n = 93		p-value	OR	95%CI
Пол	женский	1	20,0	48	51,6	0,362		
	мужской	4	80,0	45	48,4			
Возраст		65,0 (62,0-70,0)		62 (52,0-68,0)		0,223		
ИМТ		26,4 (22,77-28,86)		26,87 (24,72-29,68)		0,513		
ECOG		0 (0-0)		0 (0-0)		0,394		
Charlson Index		5 (4,5-7,5)		4 (3-5)		0,079		
ASA		3 (2-3)		2 (2-3)		0,581		
Диабет	(+)	0	0	15	16,1	1,000		
	(-)	5	100	78	83,9			
Операции на брюшной и паховой областях	(+)	3	60,0	38	40,9	0,647		
	(-)	2	40,0	55	59,1			
Курение в анамнезе	(+)	1	20,0	23	24,7	1,000		
	(-)	4	80,0	70	75,3			
Белок, г/л		72,4 (62,15-74,00)		70,9 (67,5-73,0)		0,925		
Гемоглобин, г/л		134,0 (124,0-157,5)		128,0 (119,5-139,5)		0,194		

Глюкоза, ммоль/л		5,50 (5,08-5,78)		5,40 (5,02-6,12)		0,908
Высота опухоли от зубчатой линии, мм		100,0 (61,5-115,0)		62,5 (45,5-95,0)		0,192
Протяженность опухоли, мм		38,0 (23,0-48,0)		35,0 (27,0-45,0)		0,947
Опухолевый стеноз при колоноскопии	(+) (-)	0 5	0 100	6 87	6,5 93,5	1,000
Неoadьювантное лечение	(+) (-)	2 3	40,0 60,0	56 37	60,2 39,8	0,396
Неoadьювантная химиотерапия	(+) (-)	2 3	40,0 60,0	36 57	38,7 61,3	1,000
Неoadьювантная лучевая терапия	(+) (-)	2 3	40,0 60,0	54 39	58,1 41,9	0,649
Пероральные антибиотики	(+) (-)	1 4	20,0 80,0	49 44	52,7 47,3	0,200
Объем мовипрепа, мл		2000 (1900-2000)		2000 (2000-2000)		0,580
Объем дополнительных жидкостей, мл		975 (1000-1200)		1000 (1000-1000)		0,636
Клизмы	(+) (-)	0 5	0 100	8 85	8,6 91,4	1,000
Объем операции	ПР	3	60,0	31	33,3	0,045
	НПР	1	20,0	61	65,6	
	БПЭ	1	20,0	1	1,1	
Доступ операции	Лап	5	100	90	96,8	0,920
	Открыто	0	0	2	2,2	
	Конверсия	0	0	1	1,1	
Роль зарегистрированного хирурга	Оператор	5	100	81	87,1	0,692
	Камерамен	0	0	9	9,7	
	Отсутствие	0	0	3	3,2	
Эпидуральная анестезия*	(+)	5	100	81	88,0	1,000
	(-)	0	0	11	12,0	
Подогрев в/в растворов**	(+)	2	40,0	31	35,6	1,000
	(-)	3	60,0	56	64,4	
Инцизная пленка***	(+)	3	60,0	38	42,2	0,649
	(-)	2	40,0	52	57,8	
Кол-во введений АБ на операции		1 (1-1,5)		2 (2-2)		0,008
Длительность операции, мин		230 (175,0-257,5)		220 (195-257,5)		0,936
Кровопотеря	≥100	1	20,0	14	15,1	0,572
	<100	4	80,0	79	84,9	
Интраоперационные осложнения	(+)	0	0	9	9,7	1,000
	(-)	5	100	84	90,3	

Мобилизация селезеночного изгиба	(+)	0	0	20	21,5	0,580
	(-)	5	100	73	78,5	
Формирование стомы	(+)	4	80,0	80	86,0	0,545
	(-)	1	20,0	13	14,0	
Дренаж	(+)	3	60,0	83	89,2	0,112
	(-)	2	40,0	10	10,8	
Оценка подготовки тонкой кишки		1 (1-1,5)		1 (1-1)		0,776
Оценка подготовки толстой кишки		2 (1-3)		2 (1-2)		0,798
Оценка подготовки прямой кишки		3 (2-3)		2 (1-3)		0,093

ТА – тазовый абсцесс

‘ пропущено значение у 1 пациента в группе ТА (-)

‘‘ пропущено значение у 6 пациентов в группе ТА (-)

‘‘‘ пропущено значение у 3 пациентов в группе ТА (-)

При однофакторном анализе отмечена зависимость развития тазовых абсцессов от количества введений внутривенных антибиотиков на операции ($p=0,008$), однако взаимосвязь развития тазовых абсцессов и длительности операции при однофакторном анализе не выявлена. При корреляционном анализе зависимости длительности операции и количества введений АБ выявлена умеренная положительная связь ($r=0,464$, $p<0,001$).

Количество введений внутривенных антибиотиков в зависимости от длительности операции при развитии и отсутствии тазовых абсцессов представлена в таблице 11.

Таблица 11. Количество введений АБ на операции в зависимости от длительности операции при развитии и отсутствии тазовых абсцессов

	ТА (+) n=5			ТА (-) n=92*		
	Количество введений АБ на операции			Количество введений АБ на операции		
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
ДО < 180 мин	1 (20%)	-	-	9 (9,8%)	5 (5,4%)	-
180 мин ≤ ДО < 240 мин	3 (60%)	-	-	10 (10,9%)	33 (35,9%)	-
240 мин ≤ ДО < 300 мин	-	1 (20%)	-	3 (3,3%)	20 (21,7%)	1 (1,1%)
300 мин ≤ ДО < 360 мин	-	-	-	-	7 (7,6%)	-
360 мин ≤ ДО < 420 мин	-	-	-	-	-	2 (2,2%)
ДО ≥ 420 мин	-	-	-	-	2 (2,2%)	-

* Количество введений антибиотиков на операции неизвестно у 1 пациента

ДО – длительность операции

3.3 Сравнение параметров послеоперационного периода и послеоперационных осложнений

Общие характеристики послеоперационного периода, включающие общий койко-день, послеоперационный койко-день, частоту возвращения в ОАРИТ, частоту повторных госпитализаций, представлены в таблице 12. Значимые различия при сравнении данных характеристик как при ITT, так и при PP анализе не обнаружены.

Таблица 12. Характеристики послеоперационного периода

	Группа МВР+ОА n (ITT) = 51 n (PP) = 40	Группа МВР n (ITT) = 47 n (PP) = 46	RR (95% CI)	p-value
Койко-день, дни	ITT: 10 (8-12) PP: 10 (8-12,75)	ITT: 11 (8-17) PP: 11 (8-17)	-	ITT: 0,127 PP: 0,241
Послеоперационный койко-день, дни	ITT: 7 (7-9) PP: 7 (7-9,75)	ITT: 8 (7-14) PP: 8 (7-14,25)	-	ITT: 0,081 PP: 0,073
Послеоперационная летальность	ITT: 0 PP: 0	ITT: 0 PP: 0	-	-
Возвращение в ОАРИТ	ITT: 2 (3,9%) PP: 2 (5,0%)	ITT: 4 (8,5%) PP: 4 (8,7%)	ITT: 0,461 (0,088-2,400) PP: 0,575 (0,111-2,975)	ITT: 0,423 PP: 0,681
Повторные госпитализации	ITT: 3 (5,9%) PP: 2 (5,0%)	ITT: 5 (10,6%) PP: 5 (10,9%)	ITT: 0,553 (0,140-2,188) PP: 0,460 (0,094-2,243)	ITT: 0,475 PP: 0,442

Сравнение частоты послеоперационных осложнений в обеих группах отображено в таблице 13. Значимые различия не отмечены ни в ITT, ни в PP анализе. При сравнении структуры осложнений по классификации Clavien-Dindo, характеризующей тяжесть осложнений, достоверные различия при выполнении ITT и PP анализов также не обнаружены.

Таблица 13. Характеристика послеоперационных осложнений

	Группа МВР+ОА n (ITT) = 51 n (PP) = 40	Группа МВР n (ITT) = 47 n (PP) = 46	RR (95% CI)	p-value
Зарегистрированы осложнения в течение 30 дней после операции	ITT: 33 (64,7%) PP: 26 (65,0%)	ITT: 32 (68,1%) PP: 31 (67,4%)	ITT: 0,950 (0,717-1,260) PP: 0,965 (0,712-1,307)	ITT: 0,724 PP: 0,815
Осложнения Clavien-Dindo Grade 1*	ITT: 25 (49,0%) PP: 19 (47,5%)	ITT: 16 (34,0%) PP: 15 (32,6%)	-	ITT: 0,132 PP: 0,137
Осложнения Clavien-Dindo Grade 2*	ITT: 4 (7,8%) PP: 4 (10,0%)	ITT: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)		
Осложнения Clavien-Dindo Grade 3a*	ITT: 2 (3,9%) PP: 1 (2,5%)	ITT: 8 (17,0%) PP: 8 (17,4%)		
Осложнения Clavien-Dindo Grade 3b*	ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ITT: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)		
Осложнения Clavien-Dindo Grade 4a*	ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ITT: 4 (8,5%) PP: 4 (8,7%)		
Осложнения Clavien-Dindo Grade 4b	ITT: 0 PP: 0	ITT: 0 PP: 0		
Осложнения Clavien-Dindo Grade 5	ITT: 0 PP: 0	ITT: 0 PP: 0		

*представлена максимальная по классификации Clavien-Dindo тяжесть развившегося у пациента послеоперационного осложнения

Характеристики послеоперационных осложнений без отображения первичной конечной точки, представленной в разделе 3.2, показаны в таблице 14. При сравнении всех послеоперационных осложнений, зарегистрированных в течение 30 дней после операции, различия не отмечены ни в ITT, ни в PP анализе.

Таблица 14. Характеристика послеоперационных осложнений

	Группа МВР+ОА n (ITT) = 51 n (PP) = 40	Группа МВР n (ITT) = 47 n (PP) = 46	RR (95% CI)	p-value
Осложнения Clavien-Dindo Grade 1*				
<i>Параилеостомический дерматит</i>	ITT: 7 (13,7%) PP: 6 (15,0%)	ITT: 5 (10,6%) PP: 5 (10,9%)	ITT: 1,290 (0,439-3,788) PP: 1,380 (0,455-4,182)	ITT: 0,641 PP: 0,567
<i>Отек илеостомы</i>	ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ITT: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)	ITT: 0,461 (0,043-4,917) PP: 0,575 (0,054-6,107)	ITT: 0,606 PP: 1,000
<i>Механическая кишечная непроходимость</i>	ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ITT: 0 PP: 0	-	ITT: 1,000 PP: 0,465
<i>Динамическая кишечная непроходимость</i>	ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ITT: 0 PP: 0	-	ITT: 1,000 PP: 0,465
<i>Гиперпродукция по илеостоме</i>	ITT: 3 (5,9%) PP: 0	ITT: 4 (8,5%) PP: 4 (8,7%)	ITT: 0,691 (0,163-2,928) PP: -	ITT: 0,707 PP: 0,120
<i>Изолированная гипертермия</i>	ITT: 7 (13,7%) PP: 6 (15,0%)	ITT: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	ITT: 6,451 (0,824-50,486) PP: 6,900 (0,867-54,909)	ITT: 0,061 PP: 0,046
<i>Атония мочевого пузыря</i>	ITT: 4 (7,8%) PP: 2 (5,0%)	ITT: 0 PP: 0	-	ITT: 0,119 PP: 0,213
<i>Гиперпродукция по дренажу</i>	ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ITT: 1 (2,1%) PP: 0	ITT: 0,922 (0,059-14,320) PP: -	ITT: 1,000 PP: 0,465
<i>Постпункционный синдром</i>	ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ITT: 0 PP: 0	-	ITT: 1,000 PP: 0,465
<i>Ожог бедра 3 степени</i>	ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ITT: 0 PP: 0	-	ITT: 1,000 PP: 0,465
<i>Ожог пяточной области</i>	ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ITT: 0 PP: 0	-	ITT: 1,000 PP: 0,465
<i>Флебит при введении ципрофлоксацина</i>	ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ITT: 0 PP: 0	-	ITT: 1,000 PP: 0,465
<i>Острый цистит</i>	ITT: 0 PP: 0	ITT: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	-	ITT: 0,480 PP: 1,000

<i>Повышение трансаминаз крови</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	-	ИТТ: 0,480 РР: 1,000
<i>Параилеостомический свищ</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	-	ИТТ: 0,480 РР: 1,000
<i>Повышение АД до 160 и 90 мм рт ст</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 0 РР: 0	-	ИТТ: 1,000 РР: 0,465
<i>Анемия тяжелой степени</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	-	ИТТ: 0,480 РР: 1,000
Осложнения Clavien-Dindo Grade 2*				
<i>Тромбоэмболия ветвей ЛА</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 2 (4,3%) РР: 2 (4,3%)	-	ИТТ: 0,227 РР: 0,497
<i>Пневмония</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 2 (4,3%) РР: 2 (4,3%)	ИТТ: 0,461 (0,043-4,917) РР: 0,575 (0,054-6,107)	ИТТ: 0,606 РР: 1,000
<i>Пароксизм фибрилляции предсердий</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	ИТТ: 0,922 (0,059-14,320) РР: 1,150 (0,074-17,796)	ИТТ: 1,000 РР: 1,000
<i>Панкреатит, парапанкреатит, панкреатическая фистула Grade B</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 0 РР: 0	-	ИТТ: 1,000 РР: 0,465
<i>Выраженный болевой синдром</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 0 РР: 0	-	ИТТ: 1,000 РР: 0,465
<i>Энтерит</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 0 РР: 0	-	ИТТ: 1,000 РР: 0,465
Осложнения Clavien-Dindo Grade 3a*				
<i>Кровотечение из зоны анастомоза</i>	ИТТ: 2 (3,9%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 4 (8,5%) РР: 4 (8,7%)	ИТТ: 0,461 (0,088-2,400) РР: 0,288 (0,033-2,468)	ИТТ: 0,423 РР: 0,366
<i>Жидкостное скопление в подпеченочном пространстве</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	-	ИТТ: 0,480 РР: 1,000
<i>Гематома в параилеостомической области</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	-	ИТТ: 0,480 РР: 1,000
Осложнения Clavien-Dindo Grade 3b*				
<i>Гематома послеоперационной раны</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	-	ИТТ: 0,480 РР: 1,000

<i>Некроз кишки</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	-	ИТТ: 0,480 РР: 1,000
<i>Пролапс илеостомы</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	ИТТ: 0,922 (0,059-14,320) РР: 1,150 (0,074-17,796)	ИТТ: 1,000 РР: 1,000
Осложнения Clavien-Dindo Grade 4a*				
<i>ОПП на фоне гиперпродукции</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)	-	ИТТ: 0,480 РР: 1,000
Осложнения Clavien-Dindo Grade 4b				
<i>Осложнения Clavien-Dindo Grade 4b не зарегистрированы</i>				
Осложнения Clavien-Dindo Grade 5				
<i>Осложнения Clavien-Dindo Grade 5 не зарегистрированы</i>				

*представлены все зарегистрированные осложнения, в том числе множественные у одного пациента

ОПП – острое повреждение почек

Характеристики периоперационной антибиотикопрофилактики, а также некоторые характеристики анестезиологического пособия, потенциально имеющие связь с послеоперационными осложнениями, представлены в таблице 15.

Таблица 15. Характеристики периоперационного пособия

	Группа МВР+ОА n (ИТТ) = 51 n (РР) = 40	Группа МВР n (ИТТ) = 47 n (РР) = 46	p-value
Периоперационная в/в антибиотикопрофилактика			
<i>Амоксиклав</i>	ИТТ: 36 (70,6%) РР: 27 (67,5%)	ИТТ: 31 (66,0%) РР: 30 (65,2%)	ИТТ: 0,662 РР: 0,687
<i>Ампициллин+Сульбактам</i>	ИТТ: 5 (9,8%) РР: 5 (12,5%)	ИТТ: 8 (17,0%) РР: 8 (17,4%)	

<i>Цефуроксим</i>	ITT: 4 (7,8%) PP: 4 (10,0%)	ITT: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)	
<i>Другой препарат для антибиотикопрофилактики</i>	ITT: 6 (11,8%) PP: 4 (10,0%)	ITT: 6 (12,8%) PP: 6 (13,0%)	
Количество введений в/в антибиотиков периоперационно <i>1</i>	ITT: 11 (21,6%) PP: 8 (20,0%)	ITT: 15 (31,9%) PP: 15 (32,6%)	ITT: 0,342 PP: 0,259
<i>2</i>	ITT: 39 (76,5%) PP: 31 (77,5%)	ITT: 29 (61,7%) PP: 28 (60,9%)	
<i>3</i>	ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ITT: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)	
<i>Неизвестно</i>	ITT: 0 PP: 0	ITT: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	
Использовалась эпидуральная анестезия	ITT: 47 (92,2%) PP: 37 (92,5%)	ITT: 39 (83,0%) [†] PP: 38 (84,4%) [†]	ITT: 0,253 PP: 0,322
Выполнялся подогрев внутривенных растворов	ITT: 16 (31,4%) ^{††} PP: 14 (35,9%) ^{††}	ITT: 17 (36,2%) ^{†††} PP: 17 (40,5%) ^{†††}	ITT: 0,492 PP: 0,672
Использование инцизионной пленки	ITT: 17 (33,3%) [†] PP: 14 (35,9%) [†]	ITT: 24 (51,0%) ^{††} PP: 24 (54,5%) ^{††}	ITT: 0,057 PP: 0,089

[†]пропущено значение у 1 пациента. ^{††}пропущено значение у 2 пациентов. ^{†††}пропущено значение у 4 пациентов.
в/в – внутривенный

3.4 Анализ особенностей оперативного вмешательства и патоморфологических параметров

Характеристики оперативного вмешательства в обеих группах представлены в таблице 16. В рамках ИТТ и РР анализов не выявлено статистически значимых различий при сравнении объема выполненного хирургического вмешательства, использованного оперативного доступа, роли зарегистрированного хирурга, характеристиках формирования анастомоза и интраоперационных осложнений.

Выявлены статистически значимые различия при сравнении частотного распределения по числу используемых для пересечения дистального участка кишки кассет в ИТТ анализе ($p=0,043$). В исследуемой и контрольной группах соответственно в 5,9% и 14,9% случаев для пересечения кишки использована 1

кассета, в 51,0% и 53,2% случаев – 2 кассеты, в 39,2% и 25,5% случаев – 3 кассеты, в 3,9% и 0 случаев – 4 кассеты.

Также отмечены статистически значимые различия при сравнении частоты случаев, когда объем интраоперационной кровопотери составил более 100 мл (ITT: $p=0,033$; PP: $p=0,015$). При ITT анализе объем кровопотери более 100 мл зарегистрирован у 7,8% пациентов в группе МВР+ОА, у 23,4% - в группе МВР. При PP анализе объем кровопотери более 100 мл отмечен у 5,0% и 23,9% пациентов соответственно в исследуемой и контрольной группах.

Таблица 16. Характеристики оперативного вмешательства

	Группа МВР+ОА n (ITT) = 51 n (PP) = 40	Группа МВР n (ITT) = 47 n (PP) = 46	p-value
Объем выполненного вмешательства <i>Передняя резекция прямой кишки</i>	ITT: 18 (35,3%) PP: 13 (32,5%)	ITT: 16 (34,0%) PP: 16 (34,8%)	ITT: 0,225 PP: 0,261
<i>Низкая передняя резекция прямой кишки</i>	ITT: 33 (64,7%) PP: 27 (67,5%)	ITT: 29 (61,7%) PP: 28 (60,9%)	
<i>Брюшно-промежностная экстирпация</i>	ITT: 0 PP: 0	ITT: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)	
Оперативный доступ <i>Открытый</i>	ITT: 0 PP: 0	ITT: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)	ITT: 0,119 PP: 0,497
<i>Мини-инвазивный (лапароскопический/роботический)</i>	ITT: 50 (98,0%) PP: 40 (100%)	ITT: 45 (95,7%) PP: 44 (95,7%)	
<i>Мини-инвазивный с конверсией доступа</i>	ITT: 1 (2,0%) PP: 0	ITT: 0 PP: 0	
Роль зарегистрированного хирурга в операции <i>Оператор</i>	ITT: 46 (90,2%) PP: 36 (90,0%)	ITT: 40 (85,1%) PP: 39 (84,8%)	ITT: 0,446 PP: 0,344
<i>Камерамен</i>	ITT: 3 (5,9%) PP: 2 (5,0%)	ITT: 6 (12,8%) PP: 6 (13,0%)	
<i>Отсутствовал на операции</i>	ITT: 2 (3,9%) PP: 2 (5,0%)	ITT: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	
Количество кассет для пересечения дистального участка кишки <i>Неизвестно/выполнена БПЭ</i>	ITT: 0 PP: 0	ITT: 3 (6,4%) PP: 3 (6,5%)	<i>ITT: 0,043</i> PP: 0,083

1	ИТТ: 3 (5,9%) РР: 3 (7,5%)	ИТТ: 7 (14,9%) РР: 7 (15,2%)	
2	ИТТ: 26 (51,0%) РР: 20 (50,0%)	ИТТ: 25 (53,2%) РР: 24 (52,2%)	
3	ИТТ: 20 (39,2%) РР: 15 (37,5%)	ИТТ: 12 (25,5%) РР: 7 (26,1%)	
4	ИТТ: 2 (3,9%) РР: 2 (5,0%)	ИТТ: 0 РР: 0	
Формирование анастомоза	ИТТ: 50 (98,0%) РР: 39 (97,5%)	ИТТ: 41 (87,2%) РР: 41 (89,1%)	
<i>Сформирован первичный анастомоз</i>			
<i>Выполнена обструктивная резекция прямой кишки</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 4 (8,5%) РР: 3 (6,5%)	ИТТ: 0,066 РР: 0,178
<i>Выполнена брюшно-промежностная экстирпация</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 2 (4,3%) РР: 2 (4,3%)	
Причина, по которой первичный анастомоз не формировался	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 4 (8,5%) РР: 3 (6,5%)	ИТТ: 0,064 РР: 0,093
<i>Заполненная содержимым и расширенная кишка</i>			
<i>Выполнена брюшно-промежностная экстирпация</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 2 (4,3%) РР: 2 (4,3%)	
Формирование стомы	ИТТ: 5 (9,8%) РР: 5 (12,5%)	ИТТ: 9 (19,1%) РР: 9 (19,6%)	
<i>Стома не формировалась</i>			
<i>Превентивная илеостома</i>	ИТТ: 44 (86,3%) РР: 33 (82,5%)	ИТТ: 32 (68,1%) РР: 32 (69,6%)	
<i>Превентивная колостома</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 0,061 РР: 0,202
<i>Обструктивная резекция с формированием колостомы</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 4 (8,5%) РР: 3 (6,5%)	
<i>БПЭ с формированием перманентной стомы</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 2 (4,3%) РР: 2 (4,3%)	
Выполнена воздушная проба (% от числа вмешательств, при которых формировался первичный анастомоз)	ИТТ: 44 (88,0%) РР: 34 (87,2%)	ИТТ: 37 (90,2%) РР: 37 (90,2%)	ИТТ: 0,502 РР: 0,734
<i>Положительная воздушная проба – сформирована превентивная илеостома</i>	ИТТ: 1 (2,3%) РР: 1 (2,9%)	ИТТ: 1 (2,7%) РР: 1 (2,7%)	-
Выполнена мобилизация селезеночного изгиба	ИТТ: 8 (15,7%) РР: 8 (20,0%)	ИТТ: 12 (25,5%) РР: 12 (26,1%)	ИТТ: 0,227 РР: 0,505
Место извлечения препарата	ИТТ: 48 (94,1%) РР: 38 (95,0%)	ИТТ: 36 (76,6%) РР: 36 (78,3%)	
<i>Поперечная минилапаротомия</i>			
<i>Продольная минилапаротомия</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 4 (8,5%) РР: 3 (6,5%)	ИТТ: 0,106 РР: 0,122
<i>Минилапаротомия по Пфанненштилю</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 3 (6,4%) РР: 3 (6,5%)	

<i>Открытая операция/операция с конверсией</i>	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 0	ИТТ: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)	
<i>Промежностная рана</i>	ИТТ: 0 PP: 0	ИТТ: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)	
Установлен дренаж	ИТТ: 47 (92,2%) PP: 36 (90,0%)	ИТТ: 39 (83,0%) PP: 38 (82,6%)	ИТТ: 0,166 PP: 0,324
Длительность операции, минуты	ИТТ: 210 (195-255) PP: 210 (191-245)	ИТТ: 230 (180-260) PP: 230 (180-262)	ИТТ: 0,703 PP: 0,360
Объем интраоперационной кровопотери >100 мл	ИТТ: 4 (7,8%) PP: 2 (5,0%)	ИТТ: 11 (23,4%) PP: 11 (23,9%)	<u>ИТТ: 0,033</u> <u>PP: 0,015</u>
Интраоперационные осложнения	ИТТ: 5 (9,8%) PP: 3 (7,5%)	ИТТ: 4 (8,5%) PP: 4 (8,7%)	ИТТ: 0,552 PP: 1,000
<i>Повреждение хвоста поджелудочной железы</i>	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ИТТ: 0 PP: 0	
<i>Кровотечение при ушивании апоневроза 12 мм порта</i>	ИТТ: 0 PP: 0	ИТТ: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	
<i>Кровотечение и повреждение тонкой кишки</i>	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 0	ИТТ: 0 PP: 0	
<i>Кровотечение боковой стенки таза</i>	ИТТ: 0 PP: 0	ИТТ: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	
<i>Повреждение матки и париетальной брюшины мочевого пузыря, перфорация опухоли</i>	ИТТ: 0 PP: 0	ИТТ: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	-
<i>Повреждение селезенки</i>	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 0	ИТТ: 0 PP: 0	
<i>Повреждение влагалища</i>	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ИТТ: 0 PP: 0	
<i>Повреждение толстой кишки, повреждение селезенки</i>	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ИТТ: 0 PP: 0	
<i>Повреждение тонкой кишки</i>	ИТТ: 0 PP: 0	ИТТ: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	

*пропущено значение у 1 пациента. **пропущено значение у 2 пациентов. †пропущено значение у 4 пациентов.

Патоморфологические параметры операционного материала пациентов в обеих группах отображены в таблице 17. Качество выполненной тотальной мезоректумэктомии, дистальный и проксимальный клиренсы, косвенно определяющие качество выполненного хирургического вмешательства, а также остальные патоморфологические характеристики удаленного препарата сопоставимы в обеих группах.

Таблица 17. Патоморфологические характеристики операционного материала

	Группа МВР+ОА n (ИТТ) = 51 n (РР) = 40	Группа МВР n (ИТТ) = 47 n (РР) = 46
Локализация опухоли <i>Ректосигмоидное соединение</i>	ИТТ: 2 (3,9%) РР: 2 (5,0%)	ИТТ: 4 (8,5%) РР: 4 (8,7%)
<i>Верхнеампулярный отдел прямой кишки</i>	ИТТ: 21 (41,2%) РР: 17 (42,5%)	ИТТ: 12 (25,5%) РР: 11 (23,9%)
<i>Верхне-среднеампулярный отдел прямой кишки</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)
<i>Среднеампулярный отдел прямой кишки</i>	ИТТ: 14 (27,5%) РР: 11 (27,5%)	ИТТ: 18 (38,3%) РР: 18 (39,1%)
<i>Средне-нижнеампулярный отдел прямой кишки</i>	ИТТ: 2 (3,9%) РР: 2 (5,0%)	ИТТ: 0 РР: 0
<i>Нижнеампулярный отдел прямой кишки</i>	ИТТ: 11 (21,6%) РР: 7 (17,5%)	ИТТ: 12 (25,5%) РР: 12 (26,1%)
<i>Прямая кишка без уточнения отдела</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 0 РР: 0
Патоморфологическая Т стадия <i>T0</i>	ИТТ: 3 (5,9%) РР: 3 (7,5%)	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)
<i>T1</i>	ИТТ: 6 (11,8%) РР: 5 (12,5%)	ИТТ: 5 (10,6%) РР: 5 (10,9%)
<i>T2</i>	ИТТ: 17 (33,3%) РР: 13 (32,5%)	ИТТ: 10 (21,3%) РР: 10 (21,7%)
<i>T3</i>	ИТТ: 24 (47,1%) РР: 18 (45,0%)	ИТТ: 30 (63,8%) РР: 29 (63,0%)
<i>T4a</i>	ИТТ: 1 (2,0%) РР: 1 (2,5%)	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)
Качество ТМЕ <i>Хорошее</i>	ИТТ: 47 (92,2%) РР: 37 (92,5%)	ИТТ: 39 (83,0%) РР: 38 (82,6%)

<i>Удовлетворительное</i>	ИТТ: 4 (7,8%) PP: 3 (7,5%)	ИТТ: 4 (8,5%) PP: 4 (8,7%)
<i>Неудовлетворительное</i>	ИТТ: 0 PP: 0	ИТТ: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)
<i>Не оценивалось</i>	ИТТ: 0 PP: 0	ИТТ: 3 (6,4%) PP: 3 (6,5%)
Патоморфологическая N стадия <i>N0</i>	ИТТ: 32 (62,7%) PP: 25 (62,5%)	ИТТ: 31 (66,0%) PP: 30 (65,2%)
<i>N1a</i>	ИТТ: 4 (7,8%) PP: 2 (5,0%)	ИТТ: 7 (14,9%) PP: 7 (15,2%)
<i>N1b</i>	ИТТ: 8 (15,7%) PP: 6 (15,0%)	ИТТ: 4 (8,5%) PP: 4 (8,7%)
<i>N1c</i>	ИТТ: 3 (5,9%) PP: 3 (7,5%)	ИТТ: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)
<i>N2a</i>	ИТТ: 3 (5,9%) PP: 3 (7,5%)	ИТТ: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)
<i>N2b</i>	ИТТ: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ИТТ: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)
Эффект лечения по Mandard <i>Mandard 1</i>	ИТТ: 3 (5,9%) PP: 3 (7,5%)	ИТТ: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)
<i>Mandard 2</i>	ИТТ: 10 (19,6%) PP: 6 (15,0%)	ИТТ: 8 (17,0%) PP: 8 (17,4%)
<i>Mandard 3</i>	ИТТ: 13 (25,5%) PP: 11 (27,5%)	ИТТ: 11 (23,4%) PP: 11 (23,9%)
<i>Mandard 4</i>	ИТТ: 4 (7,8%) PP: 4 (10,0%)	ИТТ: 8 (17,0%) PP: 7 (15,2%)
<i>Эффект лечения по Mandard не оценивался</i>	ИТТ: 21 (41,2%) PP: 16 (40,0%)	ИТТ: 19 (40,4%) PP: 19 (41,3%)
Эффект лечения по AJCC <i>AJCC 0</i>	ИТТ: 3 (5,9%) PP: 3 (7,5%)	ИТТ: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)

<i>AJCC 1</i>	ITT: 10 (19,6%) PP: 6 (15,0%)	ITT: 8 (17,0%) PP: 8 (17,4%)
<i>AJCC 2</i>	ITT: 13 (25,5%) PP: 11 (27,5%)	ITT: 11 (23,4%) PP: 11 (23,9%)
<i>AJCC 3</i>	ITT: 4 (7,8%) PP: 4 (10,0%)	ITT: 8 (17,0%) PP: 7 (15,2%)
<i>Эффект лечения по AJCC не оценивался</i>	ITT: 21 (41,2%) PP: 16 (40,0%)	ITT: 19 (40,4%) PP: 19 (41,3%)
Проксимальный клиренс, см	ITT: 14,00 (9,00-19,50)‘ PP: 15,00 (9,00-21,00)‘	ITT: 14,00 (9,50-21,75)¶ PP: 14,00 (9,50-22,50)¶
Дистальный клиренс, см	ITT: 3,00 (2,00-4,375)* PP: 3,00 (2,00-5,00)“	ITT: 3,00 (2,00-4,50)“ PP: 3,00 (2,00-4,25)“

TME – total mesorectal excision (тотальная мезоректумэктомия)

‘пропущено значение у 3 пациентов. “пропущено значение у 5 пациентов. *пропущено значение у 6 пациентов. ¶пропущено значение у 9 пациентов.

Достоверные различия при сравнении в группах МВР+ОА и МВР дистального и проксимального клиренсов, качества ТМЕ, как косвенных показателей качества выполненного хирургического вмешательства, не выявлены (ITT: $p=0,801$, $p=0,721$, $p=0,662$ соответственно; PP: $p=0,618$, $p=0,848$, $p=0,731$ соответственно).

3.5 Оценка безопасности и осуществимости предоперационной подготовки кишки

Нарушение соответствия механической подготовки кишки протоколу определялось в случае приема пациентом раствора МВР объемом менее или равным 1500 мл, а также при изменении времени приема раствора МВР на отличный от необходимого по протоколу (см. раздел 2.1.6) день либо позднее 24 часов 00 минут в назначенный день приема.

Нарушение соответствия протокола приема ОА устанавливалось в случае отличия от необходимой согласно предписанному режиму общей дозировки или изменения дней приема ОА (см. раздел 2.1.5).

В группе МВР нарушение режима механической подготовки кишки в виде окончания приема раствора в 03:00 в день операции с неизвестным объемом дополнительно принятых жидкостей отмечено у 1 пациента (см. рисунок 2).

В группе МВР+ОА нарушение режима предоперационной подготовки отмечено у 11 пациентов. Режим приема ОА нарушен у 8 пациентов: 3 пациента принимали антибиотики не в назначенные по протоколу 3 дня перед операцией в связи с изменением даты хирургического вмешательства, 1 пациент отказался от приема ОА после включения в исследование, 1 пациент принял только первые 400 мг из необходимых 2400 мг в связи с развитием рвоты как нежелательного явления проводимой крупнофракционной лучевой терапии, 2 пациента выпили большую предписанных 2400 мг дозировку (3200 мг и 2800 мг соответственно), 1 пациент начал прием антибиотиков на день раньше необходимого по протоколу времени. У 3 пациентов в группе МВР+ОА нарушен режим приема МВР: у 2 пациентов механическая подготовка кишки была приостановлена после приема 1250 мл и 1500 мл раствора соответственно в связи с появлением рвоты, 1 пациенту механическая подготовка кишки проводилась 3 раза в течение 3 дней перед операцией (самостоятельно по желанию пациента, для выполнения эндоскопической полипэктомии и непосредственно в день перед операцией).

Характеристики приема и переносимости ОА в исследуемой группе представлены в таблице 18. 1 (2,0%) пациент отказался от приема ОА после включения в исследование. У всех пациентов, принимавших пероральные антибиотики, осложнения приема не зарегистрированы.

Таблица 18. Параметры режима приема ОА

	Группа МВР+ОА (n=51)
Звонок-напоминание за день до начала приема ОА	
Выполнен	21 (41,2%)
Пропущен	5 (9,8%)
Очное напоминание	2 (3,9%)
Отказ пациента принимать ОА до звонка	1 (2,0%)
Не был необходим: рандомизация за день или в день начала приема ОА	22 (43,1%)
Памятка приема ОА	
Выдана	51 (100%)
Не выдавалась	0
Время приема ОА	
Соответствует протоколу	46 (90,2%)
Начало приема ранее чем на день необходимого вследствие переноса даты операции	3 (5,9%)
Начало приема на день раньше	1 (2,0%)
Отказ пациента принимать ОА	1 (2,0%)
Дозировка ОА	
0 мг (отказ пациента от приема ОА)	1 (2,0%)
400 мг	1 (2,0%)
2400 мг	47 (92,2%)
2800 мг	1 (2,0%)
3200 мг	1 (2,0%)
Осложнения ОА	
Осложнений приема ОА не было	51 (100%)

Характеристика режима и осложнений приема МВР в обеих группах представлена в таблице 19. В исследуемой группе 47 (92,2%) пациентов приняли более 1800 мл (требуемый объем – 2000 мл) раствора МВР, в группе контроля – 45 (95,7%) пациентов. Осложнений приема МВР не отмечено у 39 (76,5%) пациентов в группе МВР+ОА, у 38 (80,9%) пациентов – в группе МВР.

Таблица 19. Характеристика предоперационной механической подготовки кишки

	Группа МВР+ОА (n=51)	Группа МВР (n=47)
Выдана памятка приема МВР	51 (100%)	45 (95,7%)
Объем принятого раствора МВР		
Объем раствора МВР \leq 1500 мл	2 (3,9%)	0
1500 мл < Объем раствора МВР \leq 1800 мл	2 (3,9%)	2 (4,3%)
1800 мл < Объем раствора МВР \leq 2000 мл	47 (92,2%)	45 (95,7%)
Объем дополнительных жидкостей		
неизвестно	0	1 (2,1%)
700 мл \leq Объем жидкостей < 1000 мл	2 (3,9%)	5 (10,6%)
Объем жидкостей = 1000 мл	39 (76,5%)	34 (72,3%)
1000 мл < Объем жидкостей \leq 1500 мл	5 (9,8%)	3 (6,4%)
1500 мл < Объем жидкостей \leq 2000 мл	5 (9,8%)	4 (8,5%)
Время приема раствора МВР		
Соответствует протоколу	50 (98,0%)	46 (97,9%)
Не соответствует протоколу	1 (2,0%)	1 (2,1%)
Осложнения МВР		
Осложнений МВР не было	39 (76,5%)	38 (80,9%)
Осложнения grade 1*		
<i>Боль в животе</i>	1 (2,0%)	2 (4,3%)

<i>Вздутие в животе</i>	2 (3,9%)	2 (4,3%)
<i>Тошнота</i>	6 (11,8%)	2 (4,3%)
<i>Однократная рвота</i>	2 (3,9%)	2 (4,3%)
<i>Повышение артериального давления</i>	1 (2,0%)	1 (2,1%)
<i>Головокружение</i>	1 (2,0%)	0
<i>Насморк</i>	0	1 (2,1%)
<i>Кожный зуд</i>	1 (2,0%)	0
<i>Тяжесть в голове</i>	0	1 (2,1%)
<i>Дискомфорт в животе</i>	0	1 (2,1%)
Осложнения grade 2		
<i>Тошнота</i>	0	1 (2,1%)
Дополнительные клизмы		
Клизм не было	48 (94,1%)	42 (89,4%)
Время и объем в случае использования клизм		
<i>Перед операцией 500 мл</i>	1 (2,0%)	1 (2,1%)
<i>Во время операции неизвестного объема</i>	1 (2,0%)	2 (4,3%)
<i>Во время операции 10 мл</i>	1 (2,0%)	0
<i>Во время операции 50 мл</i>	0	1 (2,1%)

*Представлены все осложнения, включая множественные осложнения у одного пациента.

3.6 Сравнение качества предоперационной подготовки

Интраоперационная оценка качества подготовки кишки представлена в таблице 20. При сравнении частотного распределения оценки качества подготовки статистически значимые различия в группе МВР+ОА и группе МВР не выявлены.

Таблица 20. Интраоперационная оценка качества подготовки кишки

	Группа MBP+OA n (ITT) = 51 n (PP) = 40	Группа MBP n (ITT) = 47 n (PP) = 46	p-value
Оценка подготовки тонкой кишки <i>Нераздутая кишка, не затрудняет манипуляции</i>	ITT: 43 (84,3%) PP: 35 (87,5%)	ITT: 40 (85,1%) PP: 39 (84,8%)	ITT: 0,713 PP: 0,910
<i>Умеренно заполненная кишка, частично затрудняет манипуляции</i>	ITT: 8 (15,7%) PP: 5 (12,5%)	ITT: 6 (12,8%) PP: 6 (13,0%)	
<i>Выраженно заполненная кишка, значительно затрудняет манипуляции вплоть до конверсии</i>	ITT: 0 PP: 0	ITT: 0 PP: 0	
<i>Подготовка кишки не оценивалась</i>	ITT: 0 PP: 0	ITT: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	
Оценка подготовки толстой кишки <i>Нет содержимого</i>	ITT: 21 (41,2%) PP: 17 (42,5%)	ITT: 20 (42,6%) PP: 20 (43,5%)	ITT: 0,896 PP: 0,985
<i>Газ</i>	ITT: 25 (49,0%) PP: 19 (47,5%)	ITT: 19 (40,4%) PP: 19 (41,3%)	
<i>Жидкое содержимое в незначительном количестве</i>	ITT: 3 (5,9%) PP: 2 (5,0%)	ITT: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%)	
<i>Жидкое содержимое в большом количестве</i>	ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ITT: 4 (8,5%) PP: 3 (6,5%)	
<i>Частично оформленный стул</i>	ITT: 0 PP: 0	ITT: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	
<i>Оформленный стул</i>	ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%)	ITT: 0 PP: 0	
<i>Подготовка кишки не оценивалась</i>	ITT: 0 PP: 0	ITT: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%)	
Оценка подготовки прямой кишки <i>Нет содержимого</i>	ITT: 29 (56,9%) PP: 22 (55,0%)	ITT: 18 (38,3%) PP: 18 (39,1%)	ITT: 0,347 PP: 0,510
<i>Газ</i>	ITT: 7 (13,7%) PP: 5 (12,5%)	ITT: 6 (12,8%) PP: 6 (13,0%)	

<i>Жидкое содержимое в незначительном количестве</i>	ИТТ: 6 (11,8%) РР: 4 (10,0%)	ИТТ: 10 (21,3%) РР: 10 (21,7%)
<i>Жидкое содержимое в большом количестве</i>	ИТТ: 6 (11,8%) РР: 6 (15,0%)	ИТТ: 2 (4,3%) РР: 2 (4,3%)
<i>Частично оформленный стул</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 1 (2,1%) РР: 1 (2,2%)
<i>Оформленный стул</i>	ИТТ: 0 РР: 0	ИТТ: 0 РР: 0
<i>Подготовка кишки не оценивалась</i>	ИТТ: 3 (5,9%) РР: 3 (7,5%)	ИТТ: 10 (21,3%) РР: 9 (19,6%)

Корреляционный анализ определения взаимосвязи между характеристиками проведенной МВР, интраоперационной оценкой качества подготовки и характеристиками оперативного вмешательства представлен в таблицах 21-23.

Таблица 21. Корреляция предоперационной механической подготовки кишки и интраоперационной оценки качества подготовки

	Оценка подготовки тонкой кишки	Оценка подготовки толстой кишки	Оценка подготовки прямой кишки
Объем раствора МВР	$r = -0,047$ $p = 0,649$	$r = -0,058$ $p = 0,570$	$r = 0,043$ $p = 0,674$
Объем дополнительных жидкостей	$r = 0,097$ $p = 0,346$	$r = -0,071$ $p = 0,489$	$r = 0,026$ $p = 0,801$
Дополнительные клизмы	$r = -0,024$ $p = 0,812$	$r = -0,022$ $p = 0,827$	$r = -0,007$ $p = 0,945$

Таблица 22. Корреляция интраоперационной оценки качества подготовки кишки и характеристик оперативного вмешательства

	Оценка подготовки тонкой кишки	Оценка подготовки толстой кишки	Оценка подготовки прямой кишки
Оперативный доступ	r = 0,023 p = 0,818	r = -0,154 p = 0,129	r = -0,094 p = 0,356
Количество кассет для пересечения кишки	r = -0,106 p = 0,305	r = 0,192 p = 0,063	r = -0,176 p = 0,088
Формирование анастомоза	r = -0,163 p = 0,110	<u>r = -0,415</u> <u>p < 0,001</u>	<u>r = -0,224</u> <u>p = 0,027</u>
Формирование стомы	r = 0,013 p = 0,897	r = 0,114 p = 0,262	r = -0,174 p = 0,086
Длительность операции	r = -0,109 p = 0,284	r = 0,001 p = 0,991	r = -0,075 p = 0,464
Интраоперационные осложнения	r = -0,038 p = 0,710	r = -0,143 p = 0,161	r = 0,053 p = 0,607
Кровопотеря	r = -0,025 p = 0,808	r = -0,031 p = 0,760	r = 0,051 p = 0,616

Таблица 23. Корреляция предоперационной подготовки кишки и характеристик оперативного вмешательства

	Объем раствора МВР	Объем дополнительных жидкостей	Дополнительные клизмы
Оперативный доступ	r = -0,018 p = 0,857	r = 0,143 p = 0,161	r = 0,018 p = 0,863

Количество кассет для пересечения кишки	r = -0,121 p = 0,242	r = -0,053 p = 0,613	r = -0,067 p = 0,519
Формирование анастомоза	r = 0,183 p = 0,072	r = 0,093 p = 0,363	r = 0,035 p = 0,729
Формирование стомы	r = -0,043 p = 0,671	r = 0,135 p = 0,188	r = -0,091 p = 0,371
Длительность операции	r = 0,004 p = 0,966	r = -0,047 p = 0,649	r = -0,046 p = 0,656
Интраоперационные осложнения	r = -0,009 p = 0,932	r = -0,065 p = 0,525	r = 0,163 p = 0,108
Кровопотеря	r = 0,116 p = 0,255	r = 0,019 p = 0,850	r = -0,023 p = 0,820

При корреляционном анализе зависимости частоты формирования анастомоза и интраоперационной оценки качества подготовки толстой и прямой кишок показана умеренная отрицательная связь, то есть с увеличением оценки качества подготовки в сторону ухудшения подготовки частота формирования анастомоза снижается.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на совершенствование хирургического метода лечения рака прямой кишки и ректосигмоидного соединения, частота послеоперационных осложнений остается высокой. Использование до настоящего времени механической предоперационной подготовки, по данным исследований, не показало снижение риска развития послеоперационных осложнений. Однако на сегодняшний день использование МВР считается обоснованным и целесообразным при выполнении резекции прямой кишки, когда необходимо формирование превентивной стомы [19, 92]. Перспективным может считаться добавление к стандартной МВР пероральных антибиотиков с целью снижения частоты послеоперационных осложнений.

В настоящей исследовательской работе показано значимое снижение частоты развития связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений, оцениваемых в качестве первичной конечной точки и включающих раневые инфекции, несостоятельности анастомоза, внутрибрюшные/тазовые абсцессы, при использовании схемы предоперационной подготовки кишки МВР+ОА (ИТТ – 13,7%, РР – 12,5%) в сравнении с группой МВР (ИТТ – 34%, РР – 34,8%). Обращает внимание, что при детальном анализе инфекционных осложнений различия в частоте раневых инфекций и внутрибрюшных/тазовых абсцессов не обнаружены. Однако частота несостоятельности анастомоза была значимо ниже в исследуемой группе (ИТТ – 3,9%, РР – 5,0%) в сравнении с частотой НА в группе контроля (ИТТ – 23,4%, РР – 23,9%).

Полученные результаты являются отражением влияния на развитие послеоперационных осложнений, в частности несостоятельности анастомоза, кишечной микробиоты, концепция которой, а также потенциальное влияние пероральных антибиотиков на которую широко обсуждается в настоящее время [24, 22, 50, 75, 70, 28, 26]. Признается, что развитие НА не может объясняться только традиционными «механическими» факторами, то есть хирургическими дефектами при формировании анастомоза или дефектами аппаратного шва,

натяжением в области анастомоза, недостаточным кровоснабжением. Существенную роль в сложном патогенезе НА, по всей видимости, играет кишечная микробиота.

Закономерным объяснением полученного значительного снижения частоты несостоятельности анастомоза (с 23,4% до 3,9%) при использовании МВР+ОА может быть действие рифаксимины на участвующую в развитии НА кишечную микробиоту.

Стоит отметить, что, несмотря на статистически значимое смещение частотного распределения в большую в сравнении с группой контроля сторону в исследуемой группе при использовании 2 и 3 кассет, иными словами увеличение числа использованных для пересечения кишки кассет в группе МВР+ОА, выявленное в ИТТ анализе, частота несостоятельности анастомоза в группе МВР+ОА была ниже. Данный факт также свидетельствует о неубедительности механической этиологии НА.

Подобные полученным в настоящем исследовании результатам данные были показаны в одноцентровом рандомизированном исследовании, остановленном по этическим причинам после набора 80 пациентов. В группе пациентов, которые получали в день перед операцией и в течение 7 дней после операции перорально или путем введения в стому полимиксин В, тобрамицин, ванкомицин и амфотерицин В, частота НА составила 5%, в группе плацебо (лактuloза+Амфотерицин В) – 20% ($p=0,043$) [109]. В качестве антибиотиков в данном исследовании применялись незарегистрированные для перорального приема с целью профилактики инфекционных осложнений при колоректальных операциях в Российской Федерации препараты, что делает невозможным использование полученных результатов в практической деятельности.

При многофакторном регрессионном анализе обнаружено, что отсутствие пероральных антибиотиков, неоадьювантная химиотерапия, увеличение длительности операции являются факторами риска развития инфекционных осложнений. Факторами риска развития несостоятельности анастомоза являются неоадьювантная лучевая терапия, отсутствие пероральных антибиотиков.

Увеличение длительности операции отмечено как фактор риска развития раневых инфекций. Выявленные факторы риска соответствуют имеющимся в литературе данным [84, 46, 97, 94, 42].

Учитывая полученное значимое снижение частоты НА при использовании МВР+ОА, необходимо обратить внимание на взаимосвязь непосредственных результатов хирургического лечения и отдаленных результатов пациентов с онкологическим диагнозом. Хирургическое лечение рака прямой кишки, осложнившееся несостоятельностью анастомоза, сопряжено с худшими отдаленными результатами: увеличением риска местного рецидива и снижением общей выживаемости [66, 20]. Одним из объяснений худших онкологических результатов пациентов с несостоятельностью анастомоза может быть влияние кишечной микробиоты как на канцерогенез в первичном очаге, так и на отдаленное метастазирование [116, 110, 76, 127]. Использование уменьшающей частоту НА комбинации МВР с рифаксиминем потенциально может улучшать отдаленные результаты пациентов после выполнения резекции прямой кишки по поводу злокачественных опухолей, оказывая влияние на кишечную микробиоту.

При анализе характеристик режима приема пероральных антибиотиков необходимая дозировка соблюдена 47 (92,2%) пациентами, 46 (90,2%) пациентов соблюдали требуемое время приема при информировании с использованием памяток всех включенных в группу МВР+ОА пациентов и пропуске напоминающего звонка у 5 (9,8%) пациентов. Осложнения приема ОА не зарегистрированы ни у одного пациента.

Анализ проводимой механической подготовки кишки выявил, что у 47 (92,2%) и 45 (95,7%) пациентов в группах МВР+ОА и МВР соответственно объем принятого раствора МВР составил более 1800мл, что может считаться должным способом подготовки. Среди осложнений механической подготовки в обеих группах зарегистрированы осложнения только легкой и умеренной степени тяжести (grade 1 и grade 2). У 39 (76,5%) пациентов в исследуемой группе и у 38 (80,9%) пациентов в группе контроля прием МВР проходил без осложнений.

При корреляционном анализе не выявлено взаимосвязи между объемом раствора МВР, дополнительных жидкостей, фактом использования клизм и особенностями оперативного вмешательства (количество использованных кассет для пересечения кишки, формирование стомы, длительность операции, интраоперационные осложнения, объем кровопотери), потенциально влияющими на послеоперационное восстановление и непосредственные результаты. Кроме того, при сравнении характеристик послеоперационного периода, частоты и структуры послеоперационных осложнений по тяжести согласно классификации Clavien-Dindo значимые различия в исследуемой группе МВР+ОА и группе контроля МВР не выявлены.

Полученные данные позволяют заключить, что комбинированный способ подготовки с использованием МВР и перорального антибиотика рифаксимины является безопасным методом предоперационной подготовки кишки и сопряжен с точным соблюдением режима приема при должном информировании пациентов.

Выявлена умеренная отрицательная связь между интраоперационной оценкой качества подготовки толстой и прямой кишок и фактом формирования анастомоза. То есть чем чаще выставлялась худшая подготовка кишки (наличие жидкого стула в большом количестве, оформленного стула), тем чаще хирургом принималось решение отказаться от формирования анастомоза. Несмотря на предполагаемое влияние режима МВР на качество подготовки, при корреляционном анализе зависимости качества подготовки от объемов раствора МВР, дополнительных жидкостей и используемых клизм не обнаружено. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что интраоперационно оцениваемое качество подготовки толстой и прямой кишок, влияющее на факт формирования анастомоза, не связано с режимом приема МВР и, по всей видимости, зависит от других факторов.

К ограничениям настоящей исследовательской работы стоит отнести небольшой для построения регрессионных моделей объем выборки. Отражением этого является то, что при многофакторном анализе к факторам риска развития всех инфекционных осложнений и, в частности, раневых инфекций относится более

высокий уровень дооперационного гемоглобина крови пациентов. Можно полагать, что выявленная взаимосвязь показывает неоднозначность построения прогностической модели при небольшом в данной работе объеме выборки.

Таким образом, результаты настоящей диссертационной работы показывают, что использование комбинированной предоперационной подготовки кишки с использованием механической подготовки и перорального антибиотика рифаксими́на улучшают непосредственные результаты хирургического лечения пациентов с опухолями прямой кишки и ректосигмоидного соединения, а именно снижают частоту связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений и, в частности, несостоятельности анастомоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предоперационная подготовка кишки является важным компонентом периоперационного ведения пациентов, которым планируется выполнение хирургического лечения рака прямой кишки и ректосигмоидного соединения. Послеоперационные осложнения, которые приводят не только к ухудшению непосредственных результатов, но и влияют на отдаленные результаты пациентов, могут корректироваться в том числе обеспечением должной подготовки. Тщательное информирование пациентов о схеме, которой необходимо придерживаться перед операцией, обеспечивает точное соблюдение режима приема механической подготовки кишки совместно с пероральными антибиотиками. Применение комбинированного способа, включающего механическую подготовку кишки и пероральный антибиотик рифаксимин, является безопасным методом, приводит к снижению частоты связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений при хирургическом лечении рака прямой кишки и ректосигмоидного соединения и потенциально улучшает отдаленные результаты.

ВЫВОДЫ

1. Использование комбинированной предоперационной подготовки, включающей механическую подготовку и пероральный антибиотик рифаксимин, снижает частоту всех связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений и, в частности, частоту несостоятельности анастомоза при выполнении резекции прямой кишки. Отношение рисков развития инфекционных осложнений составило 0,403 (95% CI: 0,182-0,893, $p=0,018$) при ITT анализе и 0,359 (95% CI: 0,145-0,893, $p=0,016$) при PP анализе. Отношение рисков развития несостоятельности анастомоза составило 0,168 (95% CI: 0,039-0,717, $p=0,005$) при ITT анализе и 0,209 (95% CI: 0,049-0,888, $p=0,015$) при PP анализе
2. Частота и характер послеоперационных осложнений, за исключением связанных с хирургическим вмешательством инфекционных, при хирургическом лечении рака прямой кишки не имеет значимых различий при сравнении MBR+OA и MBR
3. Интраоперационные характеристики, в том числе интраоперационные осложнения (ITT: 9,8% и 8,5% соответственно; PP: 7,5% и 8,7% соответственно), а также патоморфологические параметры, характеризующие качество выполненного хирургического вмешательства (дистальный и проксимальный клиренсы, качество тотальной мезоректумэктомии) не различаются в группах MBR+OA и MBR
4. Применение механической подготовки совместно с пероральным антибиотиком рифаксимином является безопасным способом и при должном информировании пациентов сопровождается соблюдением необходимой дозировки у 92,2% пациентов и времени приема в 90,2% случаев
5. Интраоперационно оцениваемое качество подготовки кишки при использовании комбинации MBR+OA или MBR не отличается. Качество подготовки толстой и прямой кишок, влияющее на факт формирования анастомоза (соответственно: $r = -0,415$, $p < 0,001$; $r = -0,224$, $p = 0,027$), не связано с режимом приема MBR

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При хирургическом лечении рака прямой кишки и выполнении резекции прямой кишки с парциальной или тотальной мезоректумэктомией целесообразно проводить предоперационную подготовку с использованием комбинации механической подготовки и перорального антибиотика рифаксимины.

Использование механической подготовки кишки совместно с пероральным антибиотиком рифаксимином является безопасным способом и не влияет на качество подготовки.

Для обеспечения необходимого режима предоперационной подготовки целесообразно использовать памятки и напоминающий в день накануне начала приема рифаксимины звонок.

При планировании хирургического вмешательства необходимо учитывать сроки операции для обеспечения полноценной подготовки пероральным антибиотиком рифаксимином в течение 3 дней перед операцией.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Послеоперационные осложнения остаются важной проблемой хирургического лечения рака прямой кишки и ректосигмоидного соединения. Несмотря на полученные в настоящем исследовании лучшие результаты в группе МВР+ОА, стоит обратить внимание, что данные результаты являются эмпирическими. Неизвестен точный характер влияния рифаксимины на кишечную микробиоту.

Современные сведения о фундаментальной роли кишечной микробиоты человека в развитии послеоперационных осложнений диктуют необходимость дальнейшего изучения экосистемы кишечной микробиоты пациента, а также точных механизмов превращения синбиотического характера взаимодействия микробиоты с хозяином в дисбиотическое.

Одним из направлений дальнейшей разработки настоящей темы может быть использование генетического подхода, то есть изучение микробиоты конкретного пациента в образцах стула или слизистой кишки путем секвенирования. После определения состава микробиоты конкретного пациента на молекулярном уровне возможен целенаправленный и индивидуальный подбор предоперационной подготовки кишки с целью избирательного ингибирования патогенных бактерий и сохранения полезных бактерий. Лучшее понимание молекулярного статуса взаимодействия кишечной микробиоты и пациента может сделать хирургические вмешательства безопаснее и предотвратить послеоперационные осложнения.

Другим направлением улучшения непосредственных результатов может быть изучение использования перед операцией пробиотиков, то есть живых микробных добавок, пребиотиков, то есть способствующих функционированию пробиотиков пищевых волокон, и синбиотиков, представляющих комбинацию про- и пребиотиков. Механизм действия пробиотиков заключается в конкурентном ингибировании потенциально патогенных бактерий и прямом противомикробном действии продуцируемыми бактериоцинами. Пребиотики усиливают пролиферацию пробиотических бактерий. Использование про-, пре- и синбиотиков

может улучшать непосредственные результаты путем влияния на кишечную микробиоту и потенциально улучшать отдаленные результаты лечения онкологических пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – Артериальное давление
- БПЭ – Брюшно-промежностная экстирпация
- ВА – Верхнеампулярный отдел прямой кишки
- ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИМТ – Индекс массы тела
- ИО – Инфекционные осложнения
- КТ – Компьютерная томография
- ЛТ – Лучевая терапия
- МРТ – Магнитно-резонансная томография
- НА – Несостоятельность анастомоза
- НАмп – Нижнеампулярный отдел прямой кишки
- Нео – Неоадьювантный/ая/ое
- НПР – Низкая передняя резекция прямой кишки
- ОАРИТ – Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии
- ОПП – Острое повреждение почек
- ПР – Передняя резекция прямой кишки
- РИ – Раневая инфекция
- РКИ – Рандомизированное контролируемое исследование
- РС – Ректосигмоидное соединение
- СА – Среднеампулярный отдел прямой кишки
- ТА – тазовый абсцесс
- ХЛТ – Химиолучевая терапия
- ХТ – Химиотерапия
- ASA – American society of anesthesiologists (американское общество анестезиологов)
- CCI – Charlson Comorbidity Index (индекс коморбидности Charlson)
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention
- CRM – Circumferential resection margin (циркулярный край резекции)

GM – Gut microbiota (кишечная микробиота)

MBP – Mechanical bowel preparation (механическая подготовка кишки)

OA – Oral antibiotics (пероральные антибиотики)

PEG – Polyethylene glycol (полиэтиленгликоль)

SSI – Surgical site infection

TME – Total mesorectal excision (тотальная мезоректумэктомия)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, М. В. Диагностическая ценность применения номограмм в прогнозировании возникновения несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы) / М. В. Алексеев, Ю. А. Шельгин, Е. Г. Рыбаков // Тазовая хирургия и онкология. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 27-33. – DOI 10.17650/2686-9594-2019-9-3-27-33.
2. Гладышев, Д. В. Непосредственные и отдаленные результаты роботической хирургии рака прямой кишки / Д. В. Гладышев, М. Е. Моисеев, Д. С. Шелегетов [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2018. – № 1(33). – С. 19-28.
3. Дятлов, А. П. Предоперационная механическая подготовка толстой кишки в хирургии колоректального рака / А. П. Дятлов, И. В. Михайлов, В. А. Кудряшов, К. А. Гнедько // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 25-32. – DOI 10.51523/2708-6011.2021-18-2-4.
4. Иванов, Ю. В. Предоперационная механическая очистка кишечника в сочетании с пероральным приемом антибактериальных препаратов в профилактике осложнений хирургического лечения рака прямой кишки и ректосигмоидного соединения / Ю. В. Иванов, А. В. Смирнов, А. В. Винокуров [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49, № 7. – С. 477-484. – DOI 10.18786/2072-0505-2021-49-062.
5. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2021. – илл. – 252 с.
6. Карачун, А. М. Влияние несостоятельности швов анастомозов на отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком / А. М. Карачун, А. С. Петров, Л. Л. Панайотти, А. Ю. Олькина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 8-2. – С. 42-46. – DOI 10.17116/hirurgia201808242.

7. Кит, О. И. Непосредственные и отдаленные результаты лечения рака прямой кишки / О. И. Кит, Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 15-23. – DOI 10.21294/1814-4861-2023-22-1-15-23.
8. Кочкина, С. О. Неoadъювантная химиотерапия в лечении рака прямой кишки без поражения мезоректальной фасции с негативными факторами прогноза / С. О. Кочкина, С. С. Гордеев, З. З. Мамедли // Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 42-46. – DOI 10.17650/2686-9594-2020-10-2-42-46.
9. Лебедько, М. М. Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза и методы ее профилактики: ретроспективное когортное исследование / М. С. Лебедько, С. С. Гордеев, Э. В. Алиева [и др.] // Тазовая хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 17-27. – DOI 10.17650/2686-9594-2022-12-2-17-27.
10. Олькина, А. Ю. Современный взгляд на оптимальные способы подготовки толстой кишки перед плановыми колоректальными операциями / А. Ю. Олькина, А. С. Петров, Л. Л. Панайотти [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 97-102. – DOI 10.21294/1814-4861-2019-18-3-97-102.
11. Полищук, Л.О. Анализ факторов, влияющих на несостоятельность колоректальных анастомозов: ретроспективное исследование / Л. О. Полищук, Ф. П. Ветшев, К. Н. Петренко [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9, № 1(31). – С. 37-44. – DOI 10.33029/2308-1198-2021-9-1-37-44.
12. Рак прямой кишки: клинические рекомендации / З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, М.Ю. Федянин. – Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Общероссийская общественная организация «Российское общество

специалистов по колоректальному раку». Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России», 2022. – 111 с.

13. Топузов, Э. Г. Влияние воспалительного процесса в стенке толстой кишки на развитие несостоятельности анастомоза при резекциях прямой кишки по поводу рака / Э. Г. Топузов, Г. А. Шишкина, А. В. Петряшев [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневского. – 2018. – № 1. – С. 194.
14. Трищенко, С. Ю. Несостоятельность колоректального анастомоза после передней резекции прямой кишки: частота, факторы риска / С. Ю. Трищенко, Д. В. Ерыгин, А. А. Невольских [и др.] // Тазовая хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 27-32. – DOI 10.17650/2686-9594-2023-13-1-27-32.
15. 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) Collaborating Group. The 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) international snapshot audit of left colon, sigmoid and rectal resections - Executive Summary / 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) Collaborating Group // Colorectal Dis. – 2018. – Vol. 20, № 6. – P:13-14. – DOI 10.1111/codi.14391
16. 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. Association of mechanical bowel preparation with oral antibiotics and anastomotic leak following left sided colorectal resection: an international, multi-centre, prospective audit / 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group // Colorectal Dis. – 2018. – Vol. 20, № 6. – P:15-32. – DOI 10.1111/codi.14362
17. Abis, G. S. Selective decontamination of the digestive tract in gastrointestinal surgery: useful in infection prevention? A systematic review / G. S. Abis, H. B. Stockmann, M. van Egmond [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2013. - Vol. 17, № 12. – P:2172-2178. – DOI 10.1007/s11605-013-2379-y
18. Agnes, A. The gut microbiota and colorectal surgery outcomes: facts or hype? A narrative review / A. Agnes, C. Puccioni, D. D'Ugo [et al.] // BMC Surg. – 2021. – Vol. 21, № 1. - P:83. – DOI 10.1186/s12893-021-01087-5

19. Ahmad, N. Z. A meta-analysis of the role of diverting ileostomy after rectal cancer surgery / N. Z. Ahmad, M. H. Abbas, S. U. Khan [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2021. – Vol. 36, № 3. – P:445-455. – DOI 10.1007/s00384-020-03771-z
20. Allaix, M. E. Long-term oncologic outcomes following anastomotic leak after anterior resection for rectal cancer: does the leak severity matter? / M. E. Allaix, F. Rebecchi, F. Famiglietti [et al.] // *Surg Endosc.* – 2020. – Vol. 34, № 9. – P:4166-4176. – DOI 10.1007/s00464-019-07189-9
21. Altman, D. G. Randomisation and baseline comparisons in clinical trials / D. G. Altman, C. J. Doré // *Lancet.* – 1990. – Vol. 335, № 8682. – P:149-153. – DOI 10.1016/0140-6736(90)90014-v
22. Alverdy, J. C. Microbiome Medicine: This Changes Everything / J. C. Alverdy // *J Am Coll Surg.* – 2018. – Vol. 226, № 5. - P:719-729. – DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2018.02.004
23. Alverdy, J. C. Re-examining causes of surgical site infections following elective surgery in the era of asepsis / J. C. Alverdy, N. Hyman, J. Gilbert // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – Vol. 20, № 3. – P:e38-e43. – DOI 10.1016/S1473-3099(19)30756-X
24. Alverdy, J. C. The gut microbiome and the mechanism of surgical infection / J. C. Alverdy, S. K. Hyoju, M. Weigerinck [et al.] // *Br J Surg.* – 2017. – Vol. 104, № 2. – P:e14-e23. – DOI 10.1002/bjs.10405
25. Arezzo, A. The REAL (REctal Anastomotic Leak) score for prediction of anastomotic leak after rectal cancer surgery / A. Arezzo, M. Migliore, P. Chiaro [et al.] // *Tech Coloproctol.* – 2019. – Vol. 23, № 7. – P:649-663. – DOI 10.1007/s10151-019-02028-4
26. Bachmann, R. Novel insight into the role of microbiota in colorectal surgery / R. Bachmann, D. Leonard, N. Delzenne [et al.] // *Gut.* – 2017. – Vol. 66, № 4. - P:738-749. – DOI 10.1136/gutjnl-2016-312569
27. Badia, J. M. Awareness of Practice and Comparison with Best Evidence in Surgical Site Infection Prevention in Colorectal Surgery / J. M. Badia, A. L. Casey,

- I. Rubio-Pérez [et al.] // *Surg Infect (Larchmt)*. – 2020. – Vol. 21, № 3. – P:218-226. – DOI 10.1089/sur.2019.203
28. Bartolini, I. Role of gut microbiota-immunity axis in patients undergoing surgery for colorectal cancer: Focus on short and long-term outcomes / I. Bartolini, M. Risaliti, M. N. Ringressi [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 26, № 20. – P:2498-2513. – DOI 10.3748/wjg.v26.i20.2498
29. Belogortseva, N. Media from macrophages co-incubated with *Enterococcus faecalis* induces epithelial cell monolayer reassembly and altered cell morphology / N. Belogortseva, M. Krezalek, K. Guyton [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 8. – P:e0182825. – DOI 10.1371/journal.pone.0182825
30. Benson, A. B. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / A. B. Benson, A. P. Venook, M. M. Al-Hawary [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2022. – Vol. 20, № 10. – P:1139-1167. – DOI 10.6004/jnccn.2022.0051
31. Berríos-Torres, S. I. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017 / S. I. Berríos-Torres, C. A. Umscheid, D. W. Bratzler [et al.] // *JAMA Surg*. – 2017. – Vol. 152, № 8. – P:784-791. – DOI 10.1001/jamasurg.2017.0904
32. Bosmans, J. W. Comparison of three different application routes of butyrate to improve colonic anastomotic strength in rats / J. W. Bosmans, A. C. Jongen, B. T. Boonen [et al.] // *Int J Colorectal Dis*. – 2017. – Vol. 32, № 3. – P:305-313. – DOI 10.1007/s00384-016-2718-z
33. Bretagnol, F. Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: The French GRECCAR III multicenter single-blinded randomized trial / F. Bretagnol, Y. Panis, E. Rullier [et al.] // *Ann Surg*. – 2010. – Vol. 252, № 5. – P:863-868. – DOI 10.1097/SLA.0b013e3181fd8ea9
34. Bucher, P. Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery / P. Bucher, P. Gervaz, C. Soravia [et al.] // *Br J Surg*. – 2005. – Vol. 92, № 4. – P:409-414. – DOI 10.1002/bjs.4900

35. Bursac, Z. Purposeful selection of variables in logistic regression / Z. Bursac, C. H. Gauss, D. K. Williams [et al.] // Source Code Biol Med. – 2008. – Vol. 3. – P:17. – DOI 10.1186/1751-0473-3-17
36. Casagrande, J. T. An Improved Approximate Formula for Calculating Sample Sizes for Comparing Two Binomial Distributions / J. T. Casagrande, M. C. Pike, P. G. Smith // Biometrics. – 1978. – Vol. 34. – P:483-486.
37. Chan, M. Y. Laparoscopic colorectal resections with and without routine mechanical bowel preparation: A comparative study / M. Y. Chan, C. C. Foo, J. T. Poon [et al.] // Ann Med Surg (Lond). – 2016. – Vol. 9. – P:72-76. – DOI 10.1016/j.amsu.2016.07.004
38. Chow, S. Sample Size Calculations in Clinical Research. 2nd Ed / S. Chow, J. Shao, H. Wang // Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. – 2008. – P: 90.
39. Chowdhury, M. Z. I. Variable selection strategies and its importance in clinical prediction modelling / M. Z. I. Chowdhury, T. C. Turin // Fam Med Community Health. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P:e000262. – DOI 10.1136/fmch-2019-000262
40. ClinicalTrials.gov. National Library of Medicine (U.S.). (2000, February 29). Mechanical Bowel Preparation and Oral Antibiotics Before Rectal Cancer Surgery (PREPACOL2) Identifier NCT03491540. Retrieved July 20, 2023 from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03491540>
41. Cohn, I. Jr. Antibiotic protection of colon anastomoses / I. Jr. Cohn, J. D. Rives // Ann Surg. – 1955. – Vol. 141, № 5. – P:707-717. – DOI 10.1097/00000658-195505000-00016
42. Degiuli, M. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer (RALAR study): A nationwide retrospective study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network Collaborative Group / M. Degiuli, U. Elmore, R. De Luca [et al.] // Colorectal Dis. – 2022. – Vol. 24, № 3. – P:264-276. – DOI 10.1111/codi.15997
43. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.

- A. Clavien // *Ann Surg.* – 2004. – Vol. 240, № 2. – P:205-213. – DOI 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
44. Du, M. Multicenter surveillance study of surgical site infection and its risk factors in radical resection of colon or rectal carcinoma / M. Du, B. Liu, M. Li [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P:411. – DOI 10.1186/s12879-019-4064-6
45. Eskicioglu, C. Best Practice in General Surgery Committee. Preoperative bowel preparation for patients undergoing elective colorectal surgery: a clinical practice guideline endorsed by the Canadian Society of Colon and Rectal Surgeons / C. Eskicioglu, S. S. Forbes, D. S. Fenech [et al.] // *Can J Surg.* – 2010. – Vol. 53, № 6. – P:385-395.
46. Foppa, C. Anastomotic leak in colorectal cancer patients: New insights and perspectives / C. Foppa, S. C. Ng, M. Montorsi [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2020. – Vol. 46, № 6. – P:943-954. – DOI 10.1016/j.ejso.2020.02.027
47. Fry, D. E. Colon preparation and surgical site infection / D. E. Fry // *Am J Surg.* – 2011. – Vol. 202, № 2. – P:225-232. – DOI 10.1016/j.amjsurg.2010.08.038
48. Gaines, S. Gut microbiome influences on anastomotic leak and recurrence rates following colorectal cancer surgery / S. Gaines, C. Shao, N. Hyman [et al.] // *Br J Surg.* – 2018. – Vol. 105, № 2. – P:e131-e141. – DOI 10.1002/bjs.10760c
49. Garfinkle, R. Is There a Role for Oral Antibiotic Preparation Alone Before Colorectal Surgery? ACS-NSQIP Analysis by Coarsened Exact Matching / R. Garfinkle, J. Abou-Khalil, N. Morin [et al.] // *Dis Colon Rectum.* – 2017. – Vol. 60, № 7. – P:729-737. – DOI 10.1097/DCR.0000000000000851
50. Gershuni, V. M. The Microbiome-Host Interaction as a Potential Driver of Anastomotic Leak / V. M. Gershuni, E. S. Friedman // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2019. – Vol. 21, № 1. – P:4. – DOI 10.1007/s11894-019-0668-7
51. Ghuman, A. Surgical site infection in elective colonic and rectal resections: effect of oral antibiotics and mechanical bowel preparation compared with mechanical bowel preparation only / A. Ghuman, N. Kasteel, C. J. Brown [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2020. – Vol. 22, № 11. – P:1686-1693. – DOI 10.1111/codi.15153

52. Glynne-Jones, R. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret [et al.] // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28, № 4. – P:iv22-iv40. – DOI 10.1093/annonc/mdx224
53. Golder, A. M. Effect of preoperative oral antibiotics in combination with mechanical bowel preparation on inflammatory response and short-term outcomes following left-sided colonic and rectal resections / A. M. Golder, C. W. Steele, D. Conn [et al.] // *BJS Open.* – 2019. – Vol. 3, № 6. – P:830-839. – DOI 10.1002/bjs5.50224
54. Goto, S. Differences in surgical site infection between laparoscopic colon and rectal surgeries: sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial (Japan-Multinational Trial Organization PREV 07-01) / S. Goto, S. Hasegawa, H. Hata [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2016. – Vol. 31, № 11. – P:1775-1784. – DOI 10.1007/s00384-016-2643-1
55. Goto, S. Multicenter analysis of impact of anastomotic leakage on long-term oncologic outcomes after curative resection of colon cancer / S. Goto, S. Hasegawa, K. Hida [et al.] // *Surgery.* – 2017. – Vol. 162, № 2. – P:317-324. – DOI 10.1016/j.surg.2017.03.005
56. Grewal, S. Oral Antibiotic Prophylaxis Reduces Surgical Site Infection and Anastomotic Leakage in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery / S. Grewal, J. R. D. Reuvers, G. S. A. Abis [et al.] // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, № 9. – P:1184. – DOI 10.3390/biomedicines9091184
57. Güenaga, K. F. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery / K. F. Güenaga, D. Matos, P. Wille-Jørgensen // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – Vol. 9, Art. № CD001544. – DOI 10.1002/14651858.CD001544.pub4
58. Gustafsson, U. O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018 / U. O. Gustafsson, M. J. Scott, M. Hubner [et al.] // *World J Surg.* – 2019. – Vol. 43, № 3. – P:659-695. – DOI 10.1007/s00268-018-4844-y

59. Hain, E. Oncological impact of anastomotic leakage after laparoscopic mesorectal excision / E. Hain, L. Maggiori, G. Manceau [et al.] // *Br J Surg.* – 2017. – Vol. 104, № 3. – P:288-295. – DOI 10.1002/bjs.10332
60. Hassan, C. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019 / C. Hassan, J. East, F. Radaelli [et al.] // *Endoscopy.* – 2019. – Vol. 51, № 8. – P:775-794. – DOI 10.1055/a-0959-0505
61. Hoshino, N. Nomogram for predicting anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer / N. Hoshino, K. Hida, Y. Sakai [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2018. – Vol. 33, № 4. – P:411-418. – DOI 10.1007/s00384-018-2970-5
62. Hosmer Jr., D. W. Applied logistic regression / D. W. Hosmer Jr., S. Lemeshow, R. X. Sturdivant // John Wiley & Sons, 2013. – Vol. 398
63. Huh, J. W. Oncological outcome of surgical site infection after colorectal cancer surgery / J. W. Huh, W. Y. Lee, Y. A. Park [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2019. – Vol. 34, № 2. – P:277-283. – DOI 10.1007/s00384-018-3194-4
64. Huisman, J. F. Effectiveness of endosponge therapy for the management of presacral abscesses following rectal surgery / J. F. Huisman, H. L. van Westreenen, E. J. van der Wouden [et al.] // *Tech Coloproctol.* – 2019. – Vol. 23, № 6. – P:551-557. – DOI 10.1007/s10151-019-02007-9
65. Ji, W. B. Mechanical Bowel Preparation Does Not Affect Clinical Severity of Anastomotic Leakage in Rectal Cancer Surgery / W. B. Ji, K. Y. Hahn, J. M. Kwak [et al.] // *World J Surg.* – 2017. – Vol. 41, № 5. – P:1366-1374. – DOI 10.1007/s00268-016-3839-9
66. Karim, A. Anastomotic leak and cancer-specific outcomes after curative rectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis / A. Karim, V. Cubas, S. Zaman [et al.] // *Tech Coloproctol.* – 2020. – Vol. 24, № 6. – P:513-525. – DOI 10.1007/s10151-020-02153-5
67. Katsumata, K. Risk factors for surgical site infection and association of surgical site infection with survival of lower rectal cancer patients without clinical lateral pelvic lymph node metastasis (clinical Stage II/III): Analysis of data from

- JCOG0212 / K. Katsumata, M. Enomoto, T. Ishizaki [et al.] // Clin Exp Metastasis. – 2021. – Vol. 38, № 5. – P:459-466. – DOI 10.1007/s10585-021-10117-8
68. Keskey, R. Defining Microbiome Readiness for Surgery: Dietary Prehabilitation and Stool Biomarkers as Predictive Tools to Improve Outcome / R. Keskey, E. Papazian, A. Lam [et al.] // Ann Surg. – 2022. – Vol. 276, № 5. – P:e361-e369. – DOI 10.1097/SLA.0000000000004578
69. Klinger, A. L. The Role of Bowel Preparation in Colorectal Surgery: Results of the 2012-2015 ACS-NSQIP Data / A. L. Klinger, H. Green, D. J. Monlezun [et al.] // Ann Surg. – 2019. – Vol. 269, № 4. – P:671-677. – DOI 10.1097/SLA.0000000000002568
70. Koliarakis, I. Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer Surgery / I. Koliarakis, E. Athanasakis, M. Sgantzios [et al.] // Cancers (Basel). – 2020. – Vol. 12, № 10. – P:3011. – DOI 10.3390/cancers12103011
71. Koller, S.E. Comparative Effectiveness and Risks of Bowel Preparation Before Elective Colorectal Surgery / S. E. Koller, K. W. Bauer, B. L. Egleston [et al.] // Ann Surg. – 2018. – Vol. 267, № 4. – P:734-742. – DOI 10.1097/SLA.0000000000002159
72. Koskenvuo, L. Mechanical bowel preparation and oral antibiotics versus mechanical bowel preparation only prior rectal surgery (MOBILE2): a multicentre, double-blinded, randomised controlled trial-study protocol / L. Koskenvuo, P. Lunkka, P. Varpe [et al.] // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11, № 7. – P:e051269. – DOI 10.1136/bmjopen-2021-051269
73. Krezalek, M. A. Can Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Silently Travel From the Gut to the Wound and Cause Postoperative Infection? Modeling the "Trojan Horse Hypothesis" / M. A. Krezalek, S. Hyoju, A. Zaborin [et al.] // Ann Surg. – 2018. – Vol. 267, № 4. – P:749-758. – DOI 10.1097/SLA.0000000000002173
74. Kudou, M. The Effect of Preoperative Oral Antibiotics in the Prevention of Surgical Site Infection after Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery: A Propensity

- Score Matching Study / M. Kudou, M. Nakanishi, Y. Kuriu [et al.] // *J Anus Rectum Colon.* – 2021. – Vol. 5, № 3. – P:319-326. – DOI 10.23922/jarc.2021-005
75. Lauka, L. Human Colonic Microbiota and Short-Term Postoperative Outcomes in Colorectal Cancer Patients: A Pilot Study / L. Lauka, I. Sobhani, F. Brunetti [et al.] // *Microorganisms.* – 2021. – Vol. 10, № 1. – P:41. – DOI 10.3390/microorganisms10010041
76. Lee, D. W. Association Between *Fusobacterium nucleatum*, Pathway Mutation, and Patient Prognosis in Colorectal Cancer / D. W. Lee, S. W. Han, J. K. Kang [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2018. – Vol. 25, № 11. – P:3389-3395. – DOI 10.1245/s10434-018-6681-5
77. Lee, J. H. Mechanical bowel preparation combined with oral antibiotics in colorectal cancer surgery: a nationwide population-based study / J. H. Lee, B. K. Ahn, J. Ryu [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2021. – Vol. 36, № 9. – P:1929-1935. – DOI 10.1007/s00384-021-03967-x
78. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Surgical site infections: prevention and treatment / London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020. – 29 p. – ISBN 978-1-4731-3394-5
79. Mahajna, A. Bowel preparation is associated with spillage of bowel contents in colorectal surgery / A. Mahajna, M. Krausz, D. Rosin [et al.] // *Dis Colon Rectum.* – 2005. – Vol. 48, № 8. – P:1626-1631. – DOI 10.1007/s10350-005-0073-1
80. Mahendran, B. The use of Endo-SPONGE® in rectal anastomotic leaks: a systematic review / B. Mahendran, B. Rossi, M. Coleman [et al.] // *Tech Coloproctol.* – 2020. – Vol. 24, № 7. – P:685-694. – DOI 10.1007/s10151-020-02200-1
81. Makanyengo, S. O. Systematic Review on the Influence of Tissue Oxygenation on Gut Microbiota and Anastomotic Healing / S. O. Makanyengo, G. M. Carroll, B. J. Goggins [et al.] // *J Surg Res.* – 2020. – Vol. 249. – P:186-196. – DOI 10.1016/j.jss.2019.12.022
82. Mangram, A. J. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee / A. J. Mangram, T. C. Horan, M.

- L. Pearson [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 1999. – Vol. 20, № 4. – P:250-280. – DOI 10.1086/501620
83. Martínez-Montoro, J. I. Dietary modulation of gut microbiota in patients with colorectal cancer undergoing surgery: A review / J. I. Martínez-Montoro, M. A. Martínez-Sánchez, A. Balaguer-Román [et al.] // *Int J Surg.* – 2022. – Vol. 104. – P:106751. – DOI 10.1016/j.ijssu.2022.106751
84. McDermott, F. D. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks / F. D. McDermott, A. Heeney, M. E. Kelly [et al.] // *Br J Surg.* – 2015. – Vol. 102, № 5. – P:462-479. – DOI 10.1002/bjs.9697
85. McSorley, S. T. Meta-analysis of oral antibiotics, in combination with preoperative intravenous antibiotics and mechanical bowel preparation the day before surgery, compared with intravenous antibiotics and mechanical bowel preparation alone to reduce surgical-site infections in elective colorectal surgery / S. T. McSorley, C. W. Steele, A. J. McMahon // *BJS Open.* – 2018. – Vol. 2, № 4. – P:185-194. – DOI 10.1002/bjs5.68
86. Mehdorn, M. Mechanical plus oral bowel preparation with paromomycin and metronidazole reduces infectious complications in elective colorectal surgery: a matched case-control study / M. Mehdorn, C. Lübbert, I. F. Chaberny [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2021. – Vol. 36, № 9. – P:1839-1849. – DOI 10.1007/s00384-021-03931-9
87. Meyer, J. Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges / J. Meyer, S. Naiken, N. Christou [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25, № 34. – P:5017-5025. – DOI 10.3748/wjg.v25.i34.5017
88. Midura, E. F. Combination oral and mechanical bowel preparations decreases complications in both right and left colectomy / E. F. Midura, A. D. Jung, D. J. Hanseman [et al.] // *Surgery.* – 2018. – Vol. 163, № 3. – P:528-534. – DOI 10.1016/j.surg.2017.10.023

89. Millien, V. O. Bowel Preparation for Colonoscopy in 2020: A Look at the Past, Present, and Future / V. O. Millien, N. M. Mansour // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2020. – Vol. 22, № 6. – P:28. – DOI 10.1007/s11894-020-00764-4
90. Miot, H. A. Correlation analysis in clinical and experimental studies / H. A. Miot // *J Vasc Bras.* – 2018. – Vol. 17, № 4. – P:275-279. – DOI 10.1590/1677-5449.174118
91. Moher, D. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials / D. Moher, S. Hopewell, K. F. Schulz [et al.] // *Int J Surg.* – 2012. – Vol. 10, № 1. – P:28-55. – DOI 10.1016/j.ijso.2011.10.001
92. Mu, Y. The efficacy of ileostomy after laparoscopic rectal cancer surgery: a meta-analysis / Y. Mu, L. Zhao, H. He [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – P:318. – DOI 10.1186/s12957-021-02432-x
93. Nelson, R. L. Antibiotic prophylaxis in colorectal surgery: are oral, intravenous or both best and is mechanical bowel preparation necessary? / R. L. Nelson, M. Hassan, M. D. Grant // *Tech Coloproctol.* – 2020. – Vol. 24, № 12. – P:1233-1246. – DOI 10.1007/s10151-020-02301-x
94. Nikolian, V. C. Anastomotic leak after colorectal resection: A population-based study of risk factors and hospital variation / V. C. Nikolian, N. S. Kamdar, S. E. Regenbogen [et al.] // *Surgery.* – 2017. – Vol. 161, № 6. – P:1619-1627. – DOI 10.1016/j.surg.2016.12.033
95. Okada, M. Intervention Strategies to Reduce Surgical Site Infection Rates in Patients Undergoing Rectal Cancer Surgery / M. Okada, K. Kawai, K. Sasaki [et al.] // *In Vivo.* – 2022. – Vol. 36, № 1. – P:439-445. – DOI 10.21873/invivo.12722
96. Palmisano, S. Role of preoperative gut microbiota on colorectal anastomotic leakage: preliminary results / S. Palmisano, G. Campisciano, C. Iacuzzo [et al.] // *Updates Surg.* – 2020. – Vol. 72, № 4. – P:1013-1022. – DOI 10.1007/s13304-020-00720-x
97. Parthasarathy, M. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection: a retrospective analysis of 17 518 patients / M. Parthasarathy, M. Greensmith, D.

- Bowers [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2017. – Vol. 19, № 3. – P:288-298. – DOI 10.1111/codi.13476
98. Peltrini, R. Oncological outcomes of rectal cancer patients with anastomotic leakage: A multicenter case-control study / R. Peltrini, F. Carannante, G. Costa [et al.] // *Front Surg.* – 2022. – Vol. 9. – P:993650. – DOI 10.3389/fsurg.2022.993650
99. Phitayakorn, R. Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery / R. Phitayakorn, C. P. Delaney, H. L. Reynolds [et al.] // *World J Surg.* – 2008. – Vol. 32, № 6. – P:1147-1156. – DOI 10.1007/s00268-008-9468-1
100. Rahbari, N. N. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer / N. N. Rahbari, J. Weitz, W. Hohenberger [et al.] // *Surgery.* – 2010. – Vol. 147, № 3. – P:339-351. – DOI 10.1016/j.surg.2009.10.012
101. Ramphal, W. Oncologic outcome and recurrence rate following anastomotic leakage after curative resection for colorectal cancer / W. Ramphal, J. R. E. Boeding, P. D. Gobardhan [et al.] // *Surg Oncol.* – 2018. – Vol. 27, № 4. – P:730-736. – DOI 10.1016/j.suronc.2018.10.003
102. Rollins, K. E. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis / K. E. Rollins, H. Javanmard-Emamghissi, D. N. Lobo // *World J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24, № 4. – P:519-536. – DOI 10.3748/wjg.v24.i4.519
103. Rollins, K. E. The Role of Oral Antibiotic Preparation in Elective Colorectal Surgery: A Meta-analysis / K. E. Rollins, H. Javanmard-Emamghissi, A. G. Acheson [et al.] // *Ann Surg.* – 2019. – Vol. 270, № 1. – P:43-58. – DOI 10.1097/SLA.0000000000003145
104. Rybakov, E. Impact of oral antibiotic prophylaxis on surgical site infection after rectal surgery: results of randomized trial / E. Rybakov, M. Nagudov, M. Sukhina [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2021. – Vol. 36, № 2. – P:323-330. – DOI 10.1007/s00384-020-03746-0

105. Salvans, S. Postoperative peritoneal infection enhances migration and invasion capacities of tumor cells in vitro: an insight into the association between anastomotic leak and recurrence after surgery for colorectal cancer / S. Salvans, X. Mayol, S. Alonso [et al.] // *Ann Surg.* – 2014. – Vol. 260, № 5. – P:939-944. – DOI 10.1097/SLA.0000000000000958
106. Sammour, T. Impact of anastomotic leak on recurrence and survival after colorectal cancer surgery: a BioGrid Australia analysis / T. Sammour, I. P. Hayes, I. T. Jones [et al.] // *ANZ J Surg.* – 2018. – Vol. 88, № 1-2. – P:E6-E10. – DOI 10.1111/ans.13648
107. Scarpignato, C. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential / C. Scarpignato, I. Pelosini // *Chemotherapy.* – 2005. – Vol. 51, № 1. – P:36-66. – DOI 10.1159/000081990
108. Schardey, H. M. Are gut bacteria associated with the development of anastomotic leaks? / H. M. Schardey, S. Rogers, S. K. Schopf [et al.] // *Coloproctology.* – 2017. – Vol. 39. – P:94-100. – DOI 10.1007/s00053-016-0136-x
109. Schardey, H. M. Prevention of anastomotic leak in rectal cancer surgery with local antibiotic decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled single center trial / H. M. Schardey, U. Wirth, T. Strauss [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2020. – Vol. 35, № 5. – P:847-857. – DOI 10.1007/s00384-020-03544-8
110. Scott, A. J. International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis / A. J. Scott, J. L. Alexander, C. A. Merrifield [et al.] // *Gut.* – 2019. – Vol. 68, № 9. – P:1624-1632. – DOI 10.1136/gutjnl-2019-318556
111. Shakhsher, B. A. Morphine Promotes Colonization of Anastomotic Tissues with Collagenase - Producing *Enterococcus faecalis* and Causes Leak / B. A. Shakhsher, L. A. Versten, J. N. Luo [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2016. – Vol. 20, № 10. – P:1744-1751. – DOI 10.1007/s11605-016-3237-5

112. Shalaby, M. Systematic review of endoluminal vacuum-assisted therapy as salvage treatment for rectal anastomotic leakage / M. Shalaby, S. Emile, H. Elfeki [et al.] // *BJs Open*. – 2018. – Vol. 3, № 2. – P:153-160. – DOI 10.1002/bjs5.50124
113. Shawki, S. Oral colorectal cleansing preparations in adults / S. Shawki, S. D. Wexner // *Drugs*. – 2008. – Vol. 68, № 4. – P:417-437. – DOI 10.2165/00003495-200868040-00003
114. Shogan, B. D. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak / B. D. Shogan, N. Belogortseva, P. M. Luong [et al.] // *Sci Transl Med*. – 2015. – Vol. 7, № 286. – P:286ra68. – DOI 10.1126/scitranslmed.3010658
115. Slankamenac, K. The comprehensive complication index: a novel and more sensitive endpoint for assessing outcome and reducing sample size in randomized controlled trials / K. Slankamenac, N. Nederlof, P. Pessaux [et al.] // *Ann Surg*. – 2014. – Vol. 260, № 5. – P:757-763. – DOI 10.1097/SLA.0000000000000948
116. Stakelum, A. The influence of the gastrointestinal microbiome on colorectal metastasis: a narrative review / A. Stakelum, A. Zaborowski, D. Collins [et al.] // *Colorectal Dis*. – 2020. – Vol. 22, № 9. – P:1101-1107. – DOI 10.1111/codi.14930
117. Stavrou, G. Gut microbiome, surgical complications and probiotics / G. Stavrou, K. Kotzampassi // *Ann Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 30, № 1. – P:45-53. – DOI 10.20524/aog.2016.0086
118. Sueda, T. Prognostic impact of postoperative intra-abdominal infections after elective colorectal cancer resection on survival and local recurrence: a propensity score-matched analysis / T. Sueda, M. Tei, Y. Yoshikawa [et al.] // *Int J Colorectal Dis*. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P:413-422. – DOI 10.1007/s00384-019-03493-x
119. Sutton, E. Risk factors for superficial surgical site infection after elective rectal cancer resection: a multivariate analysis of 8880 patients from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database / E. Sutton, H. Miyagaki, G. Bellini [et al.] // *J Surg Res*. – 2017. – Vol. 207. – P:205-214. – DOI 10.1016/j.jss.2016.08.082

120. Takahashi, H. The Severity of Anastomotic Leakage May Negatively Impact the Long-term Prognosis of Colorectal Cancer / H. Takahashi, N. Haraguchi, J. Nishimura [et al.] // *Anticancer Res.* – 2018. – Vol. 38, № 1. – P:533-539. – DOI 10.21873/anticancerres.12255
121. Toh, J. W. T. The role of mechanical bowel preparation and oral antibiotics for left-sided laparoscopic and open elective restorative colorectal surgery with and without faecal diversion / J. W. T. Toh, K. Phan, G. Ctercteko [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2018. – Vol. 33, № 12. – P:1781-1791. – DOI 10.1007/s00384-018-3166-8 30.
122. van Praagh, J. B. Mucus Microbiome of Anastomotic Tissue During Surgery Has Predictive Value for Colorectal Anastomotic Leakage / J. B. van Praagh, M. C. de Goffau, I. S. Bakker [et al.] // *Ann Surg.* – 2019. – Vol. 269, № 5. – P:911-916. – DOI 10.1097/SLA.0000000000002651
123. van Workum, F. Treatment of anastomotic leakage after rectal cancer resection: The TENTACLE-Rectum study / F. van Workum, K. Talboom, G. Hannink [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2021. – Vol. 23, № 4. – P:982-988. – DOI 10.1111/codi.15435
124. Van't Sant, H. P. The influence of mechanical bowel preparation in elective lower colorectal surgery / H. P. Van't Sant, W. F. Weidema, W. C. Hop [et al.] // *Ann Surg.* – 2010. – Vol. 251, № 1. – P:59-63. – DOI 10.1097/SLA.0b013e3181c0e75c
125. Vo, E. Association of the Addition of Oral Antibiotics to Mechanical Bowel Preparation for Left Colon and Rectal Cancer Resections With Reduction of Surgical Site Infections / E. Vo, N. N. Massarweh, C. Y. Chai [et al.] // *JAMA Surg.* – 2018. – Vol. 153, № 2. – P:114-121. – DOI 10.1001/jamasurg.2017.3827
126. Wang, F. Dynamic alteration of the colonic microbiota in intestinal ischemia-reperfusion injury / F. Wang, Q. Li, C. Wang [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 7. – P:e42027. – DOI 10.1371/journal.pone.0042027c

127. Wong, S. H. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications / S. H. Wong, J. Yu // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 16, № 11. – P:690-704. – DOI 10.1038/s41575-019-0209-8
128. World Health Organization. *Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection*, 2nd ed / Geneva: World Health Organization, 2018. – 184 p. – ISBN 9789241550475
129. Zheng, Z. The implication of gut microbiota in recovery from gastrointestinal surgery / Z. Zheng, Y. Hu, J. Tang [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – P:1110787. – DOI 10.3389/fcimb.2023.1110787
130. Zhou, S. Predictive risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of rectal cancer in elderly patients over 80 years old: an analysis of 288 consecutive patients / S. Zhou, H. Zhou, Z. Zheng [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 17, № 1. – P:112. – DOI 10.1186/s12957-019-1655-z
131. Zywot, A. Bundles Prevent Surgical Site Infections After Colorectal Surgery: Meta-analysis and Systematic Review / A. Zywot, C. S. M. Lau, H. Stephen Fletcher [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2017. – Vol. 21, № 11. – P:1915-1930. – DOI 10.1007/s11605-017-3465-3

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Памятка пациенту с необходимым режимом приема МВР

УВАЖАЕМЫЙ ПАЦИЕНТ!

За три дня до операции необходимо соблюдать специальную диету согласно списку разрешенных и запрещенных продуктов:

Разрешено	Запрещено
<p>Вся белковая пища: отварное мясо и птица (кроме колбасных изделий), нежирные сорта рыбы, нежирные кисломолочные продукты, яйца</p> <p>Вареные картофель, морковь без кожуры, яйца, вареные рис или макароны</p> <p>Желе, сахар, мед</p> <p>Жидкости: прозрачные бульоны, чай без молока, кофе без молока, компоты без ягод, сок без мякоти, безалкогольные некрашеные напитки, вода</p>	<p>Вся растительная пища: овощи, фрукты, ягоды, зелень, крупы, орехи, каши, хлеб, бобы.</p> <p>Сыр, растительное и животные масла.</p> <p>Жидкости: молоко, окрашенные соки, алкоголь, газированные напитки</p>

Подготовка к операции проводится в день перед операцией

НАПРИМЕР: операция запланирована на понедельник, подготовка - в воскресенье

День подготовки		
до 09.00	Завтрак согласно списку разрешенных продуктов и жидкостей (см. выше)	
09.00-17.00	Любые жидкости из списка разрешенных (см. выше)	
17.00-18.00	Первый литр раствора	
18.00-19.00	500 мл разрешенной жидкости	
19.00-20.00	Второй литр раствора	
20.00-21.00	500 разрешенной жидкости	

1. Если у Вас возникли вопросы по схеме подготовки/у Вас не получается соблюсти рекомендованную схему подготовки, обратитесь к Вашему лечащему врачу.
2. Заполните, пожалуйста, таблицу, а именно время и объем выпитой жидкости в миллилитрах, которые Вы приняли в каждый из приемов. Если Вы не смогли выпить рекомендованный объем раствора/жидкости или сделали это в отличное от рекомендованного время, отметьте, пожалуйста, как было на самом деле.
3. Необходимо отдать заполненную таблицу лечащему врачу перед операцией.

Приложение 2. Памятка пациенту с необходимым режимом приема ОА

УВАЖАЕМЫЙ ПАЦИЕНТ!

Вам необходимо принимать антибиотик Рифаксимин в течение 3 дней до операции
2 таблетки по 200 мг (всего 400 мг на прием) 2 раза в день в 09.00 и 21.00.

НАПРИМЕР:

Вам запланирована операция на *понедельник*

Прием осуществляется в течение 3 дней до операции: *пятница, суббота, воскресенье*

Пятница	09.00	2 таблетки (400мг)
	21.00	2 таблетки (400мг)
Суббота	09.00	2 таблетки (400мг)
	21.00	2 таблетки (400мг)
Воскресенье	09.00	2 таблетки (400мг)
	21.00	2 таблетки (400мг)
Понедельник	День операции	

Вам будет выдана таблетница с таблетками в блистере на каждый прием. После приема таблеток оставьте, пожалуйста, пустые блистеры в таблетнице. Если у Вас не получилось принять какие-то из таблеток, просто оставьте их в блистере в таблетнице.

Если Вы пропустили рекомендуемое время приема, необходимо выпить пропущенные таблетки в ближайшее время, если до следующего по расписанию приема осталось более 2 часов. Если до следующего приема осталось менее 2 часов, оставьте эти таблетки в таблетнице и придерживайтесь дальнейшего расписания.

Например: если Вы пропустили прием на 09.00, нужно выпить таблетки как можно скорее, но не позднее 19.00.

Заполните, пожалуйста, таблицу, а именно время и количество таблеток, которые Вы приняли в каждый из приемов. Если Вы не смогли выпить рекомендованное количество таблеток или выпили их в другое время, отметьте, пожалуйста, как было на самом деле.

Необходимо отдать таблетницу с пустыми блистерами/оставшимися таблетками и заполненные таблицы лечащему врачу перед операцией.

Приложение 3. Таблица для заполнения приема МВР

Дата _____	Первый литр раствора		Разрешенная жидкость		Второй литр раствора		Разрешенная жидкость	
	Начало Приема	Окончание приема	Начало приема	Окончание приема	Начало приема	Окончание приема	Начало приема	Окончание приема
Объем выпитого (в мл)								

Если Вас что-то беспокоило, укажите это, пожалуйста:

Приложение 4. Таблица для заполнения приема ОА

Дата	Время приема		Количество таблеток (рекомендовано по 2 таблетки)
_____	Утро		
	Вечер		
_____	Утро		
	Вечер		
_____	Утро		
	Вечер		
_____	Операция		

Если Вас что-то беспокоило, укажите это, пожалуйста:
