

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Карачун Алексей Михайлович**

Официальные оппоненты:

Кащенко Виктор Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующий кафедрой факультетской хирургии

Мамедли Заман Заур оглы – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте: <https://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Лариса Валентиновна Филатова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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 (Каприн А.Д. и соавт., 2021).

Основным методом лечения пациентов с резектабельными формами рака прямой кишки является 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 (Glynne-Jones R., 2017; Мамедли З.З. и соавт., 2022; Benson A.B. et al., 2022).

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% (McDermott F.D. et al., 2015; Hain E., et al., 2017; Zywoj A. et al., 2017). 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 (Goto S. et al., 2017; Ramphal W. et al., 2018; Takahashi H. et al., 2018; Foppa C. et al., 2020; Sueda T. et al., 2020).

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 (Mahajna A. et al., 2005). Исследования показали, что помимо общепринятых причин несостоятельности анастомоза (недостаточного кровоснабжения анастомозируемых участков кишки, натяжения в области анастомоза), ключевую роль в патогенезе несостоятельности играет кишечная микробиота и характер ее взаимодействия с макроорганизмом. Некоторые микроорганизмы способствуют заживлению, другие – развитию несостоятельности. Для заживления анастомоза необходимы определенные бактерии и их метаболиты. Например, представители кишечной микробиоты могут влиять на кишечные эпителиальные клетки путем взаимодействия молекулярных паттернов бактерий с рецепторами врожденного

иммунитета (например, toll-like receptors), изменять таким образом иммунный ответ хозяина и потенцировать заживление анастомоза. Некоторые метаболиты бактерий, например, короткоцепочечные жирные кислоты играют существенную роль в восстановлении кишечного эпителия, пролиферации колоноцитов, укреплении кишечного барьера (Bosmans, J. W. et al., 2017; Koliarakis, I. et al., 2020). Некоторые бактерии (например, *Enterococcus faecalis*) обладают высоким потенциалом разрушения коллагена в месте анастомоза. Коллагенолиз может осуществляться как прямым путем, так и посредством активации матриксных металлопротеиназ (Shogan, B. D. et al., 2015; Alverdy, J. C. et al., 2017). Существует предположение, что кишечная микробиота играет роль и в обеспечении адекватного кровоснабжения места анастомоза, способствуя ремоделированию сосудов (Wang, F. et al., 2012).

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 – MBP), целью которой является очищение кишки от содержимого, и пероральные антибиотики (oral antibiotics – OA), снижающие микробную нагрузку в просвете кишки.

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 (Du M. et al., 2019). MBP используется для очищения отключаемой кишки от содержимого и в настоящее время является стандартом предоперационной подготовки при резекциях прямой кишки (2017 ESCP collaborating group, 2018). Лучшие результаты при использовании MBP в сравнении с отсутствием подготовки при резекции прямой кишки были продемонстрированы в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) (Bretagnol F. et al., 2010).

Дополнение MBP применением OA 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 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. Целесообразность проведения данного исследования диктуется необходимостью 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 резекций прямой кишки по поводу рака.

Задачи исследования

1. Определить, снижает ли применение комбинированной подготовки кишки с использованием перорального антибиотика рифаксимилина 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 рифаксимином. 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 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 рифаксимином. 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 превосходства в параллельных группах, 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 в зависимости от локализации опухоли. 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 рифаксими́ном 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 результатов

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 исследования

Основные результаты исследования представлены в виде устных и постерных докладов на международных, 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).

Внедрение результатов исследования

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, 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 научной специальности

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

Публикации

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.

Объем и структура 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Настоящая диссертационная работа является проспективным одноцентровым рандомизированным исследованием в параллельных группах. 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 рифаксимина 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.

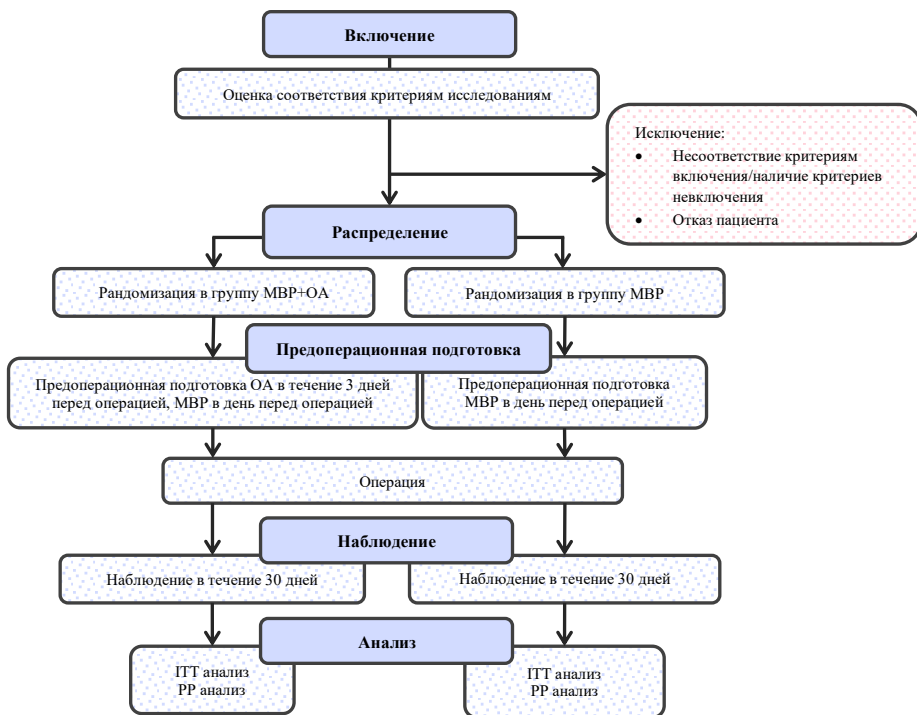


Рис 1. Дизайн исследования

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. 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. 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. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

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

Критерии включения и невключения

Критерии включения:

1. Пациенты с диагнозом рак прямой кишки или ректосигмоидного соединения толстой кишки (отдел толстой кишки на расстоянии 15-17 см от анального края по данным колоноскопии/МРТ малого таза) 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

Рандомизация и предоперационная подготовка

Рандомизация выполнялась в соотношении 1:1 в группу МВР+ОА или МВР по предварительно созданному стратифицированному списку рандомизации. 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 неoadъювантного лечения, планируемый доступ, наличие сахарного диабета.

В исследуемой группе МВР+ОА пациенты получали пероральный антибиотик рифаксимин. 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.

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

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.

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.

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 хирургического разреза 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/газовый 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

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

6. Осуществимость проведения предоперационной подготовки: оценивалась точность соблюдения пациентом определенной в ходе рандомизации схемы предоперационной подготовки кишки

Период наблюдения вторичных конечных точек составил 30 дней после операции

Определение объема выборки

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 при значениях $\alpha - 0,05$, $\beta - 0,20$, при рандомизации в соотношении 1:1, необходимый объем выборки составил 98 пациентов.

Методы статистической обработки результатов

Для определения 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 к 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 (ИТТ) анализ полученных данных, то есть анализ всех рандомизированных пациентов 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.

При анализе вторичных конечных точек для оценки номинальных данных использовался критерий Пирсона (Chi-квадрат) или точный тест Фишера в случае, если распределение тестируемой величины приблизительно равно теоретическому распределению хи-квадрат. 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 однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. Для исследования корреляции между двумя переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, применяемый при несоответствии распределения количественной переменной закону нормального распределения, а также для порядковых переменных.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Схема проведенного исследования и демографические характеристики

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, 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 было 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.

В ИТТ анализ включены 51 пациент в группе МВР+ОА, 47 пациентов – в группе МВР. В РР анализ включены 86 пациентов: 40 пациентов в исследуемой группе, 46 пациентов в контрольной группе.

Возрастные, половые характеристики, средний индекс массы тела, наличие сопутствующей патологии, функциональный статус пациентов по шкале ECOG, физический статус по классификации ASA, индекс коморбидности Charlson, дооперационные значения гемоглобина, общего белка и глюкозы плазмы крови), клинической стадии опухолевого процесса согласно классификации TNM, характеристикам опухоли по данным предоперационных обследований, особенностям проведенного неoadьювантного лечения были сопоставимы в обеих группах.

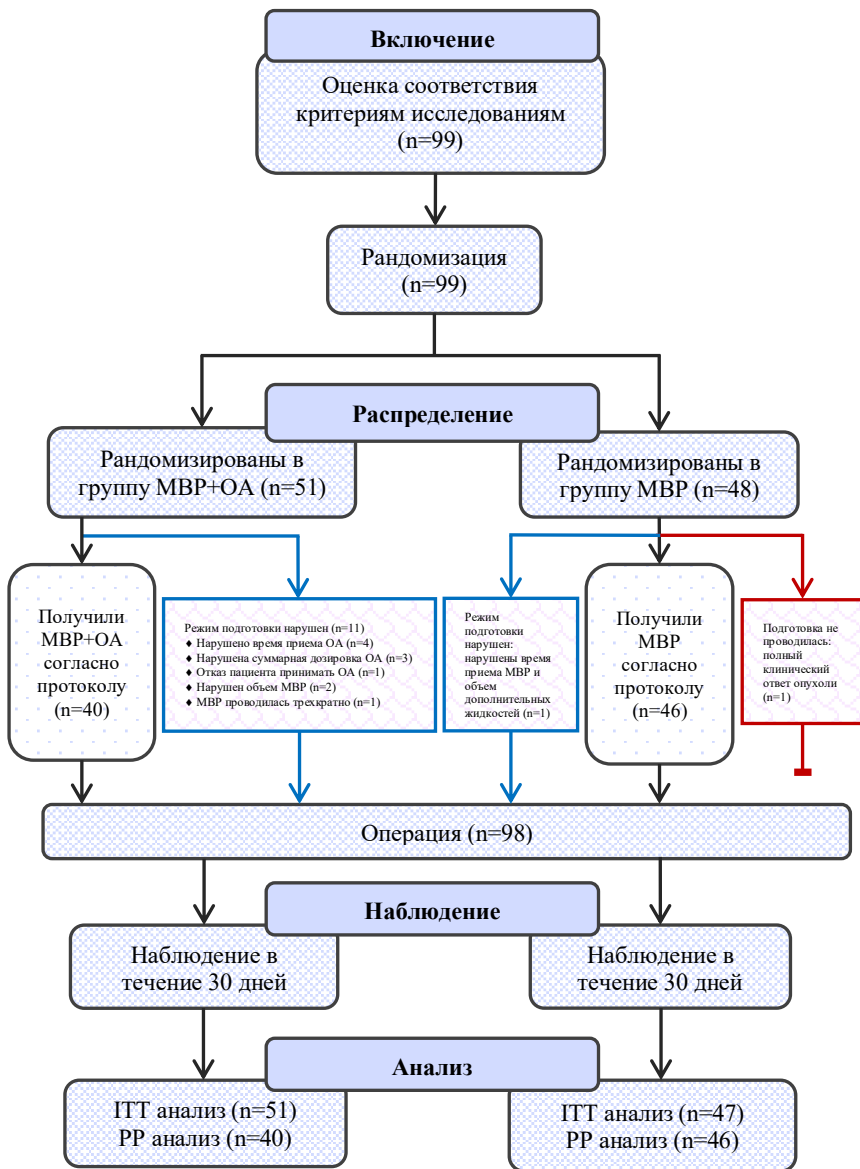


Рис 2. Схема исследования

Анализ связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений

Анализ первичной конечной точки представлен в таблице 1. В рамках ИТТ анализа связанные с хирургическим вмешательством инфекционные осложнения отмечены у 7 пациентов (13,7%) в исследуемой группе, у 16 пациентов (34,0%) – в группе контроля. При РР анализе частота инфекционных осложнений составила 12,5% и 34,8% соответственно. Как при ИТТ анализе (RR=0,403, 95% CI: 0,182-0,893, p=0,018), так и при РР 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.

Таблица 1. Анализ первичной конечной точки – связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений

| Вид анализа | MBP+OA | MBP | RR (95% CI) | p-value |
|---|---------------|------------|---------------------|---------------------|
| ИТТ n (MBP+OA) = 51 n (MBP) = 47 | 7 (13,7%) | 16 (34,0%) | 0,403 (0,182-0,893) | <u>0,018</u> |
| РР n (MBP+OA) = 40 n (MBP) = 46 | 5 (12,5%) | 16 (34,8%) | 0,359 (0,145-0,893) | <u>0,016</u> |

Частота раневой инфекции в исследуемой группе и группе контроля зарегистрирована у 5 (9,8%) и 3 (6,4%) пациентов соответственно при выполнении ИТТ анализа, у 3 (7,5%) и 3 (6,5%) пациентов – при РР анализе. Значимых различий при сравнении частоты раневой инфекции не отмечено. Внутрибрюшные/тазовые абсцессы зафиксированы у 1 пациента (ИТТ: 2,0%; РР: 2,5%) в исследуемой группе, у 4 пациентов (ИТТ: 8,5%; РР: 8,7%) – в группе контроля. При сравнении частоты внутрибрюшных/тазовых абсцессов значимых различий при ИТТ и РР анализах не отмечено.

Несостоятельность анастомоза отмечена у 2 пациентов (ИТТ: 3,9%; РР: 5,0%) в группе MBP+OA, у 11 пациентов (ИТТ: 23,4%; РР: 23,9%) в группе MBP. 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 MBP+OA.

Сравнение параметров послеоперационного периода и послеоперационных осложнений

При сравнении общих характеристик послеоперационного периода, представленных в таблице 2, значимые различия как при ИТТ, так и при РР анализе не обнаружены.

Таблица 2. Характеристики послеоперационного периода

| Характеристики послеоперационного периода | MBP+OA | MBP | 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 |

При сравнении структуры осложнений по классификации Clavien-Dindo, характеризующей тяжесть осложнений, достоверные различия при выполнении ИТТ и РР анализов не обнаружены (рисунки 3-6). Осложнения Clavien-Dindo 4b и Clavien-Dindo 5 в обеих группах не зарегистрированы.

ИТТ анализ

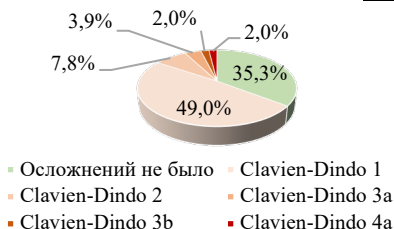


Рис 3. Послеоперационные осложнения в группе MBP+OA (n=51 пациент)

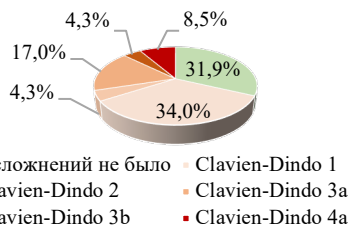


Рис 4. Послеоперационные осложнения в группе MBP (n=47 пациентов)

РР анализ

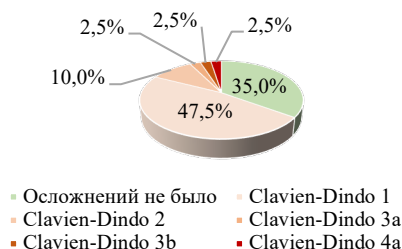


Рис 5. Послеоперационные осложнения в группе MBP+OA (n=40 пациентов)

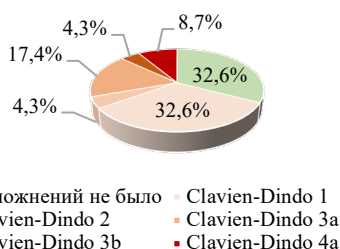


Рис 6. Послеоперационные осложнения в группе MBP (n=46 пациентов)

Анализ особенностей оперативного вмешательства и патоморфологических параметров

Основные характеристики оперативного вмешательства в обеих группах представлены в таблице 3.

Таблица 3. Характеристики оперативного вмешательства

| Характеристики оперативного вмешательства | MBP+OA | MBP | p-value |
|---|---|---|-------------------------|
| Объем выполненного вмешательства | ITT: 18 (35,3%) PP: 13 (32,5%) | ITT: 16 (34,0%) PP: 16 (34,8%) | ITT: 0,225 PP: 0,261 |
| <i>Передняя резекция прямой кишки</i> | ITT: 33 (64,7%) PP: 27 (67,5%) | ITT: 29 (61,7%) PP: 28 (60,9%) | |
| <i>Низкая передняя резекция прямой кишки</i> | ITT: 0 PP: 0 | ITT: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%) | |
| <i>Брюшино-промежностная экстирпация</i> | ITT: 0 PP: 0 | ITT: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%) | ITT: 0,119 PP: 0,497 |
| Оперативный доступ | ITT: 0 PP: 0 | ITT: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%) | |
| <i>Открытый</i> | ITT: 50 (98,0%) PP: 40 (100%) | ITT: 45 (95,7%) PP: 44 (95,7%) | |
| <i>Мини-инвазивный (лапароскопический/роботический)</i> | ITT: 1 (2,0%) PP: 0 | ITT: 0 PP: 0 | ITT: 0,446 PP: 0,344 |
| <i>Мини-инвазивный с конверсией доступа</i> | ITT: 46 (90,2%) PP: 36 (90,0%) | ITT: 40 (85,1%) PP: 39 (84,8%) | |
| Роль зарегистрированного хирурга в операции | ITT: 3 (5,9%) PP: 2 (5,0%) | ITT: 6 (12,8%) PP: 6 (13,0%) | |
| <i>Оператор</i> | ITT: 2 (3,9%) PP: 2 (5,0%) | ITT: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%) | ITT: 0,043 PP: 0,083 |
| <i>Камерамен</i> | ITT: 0 PP: 0 | ITT: 3 (6,4%) PP: 3 (6,5%) | |
| <i>Отсутствовал на операции</i> | ITT: 3 (5,9%) PP: 3 (7,5%) | ITT: 7 (14,9%) PP: 7 (15,2%) | |
| Количество кассет для пересечения дистального участка кишки | ITT: 26 (51,0%) PP: 20 (50,0%) | ITT: 25 (53,2%) PP: 24 (52,2%) | ITT: 0,033 PP: 0,015 |
| <i>Неизвестно/выполнена БПЭ</i> | ITT: 20 (39,2%) PP: 15 (37,5%) | ITT: 12 (25,5%) PP: 7 (26,1%) | |
| 1 | ITT: 2 (3,9%) PP: 2 (5,0%) | ITT: 0 PP: 0 | |
| 2 | ITT: 50 (98,0%) PP: 39 (97,5%) | ITT: 41 (87,2%) PP: 41 (89,1%) | |
| 3 | ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%) | ITT: 4 (8,5%) PP: 3 (6,5%) | ITT: 0,066 PP: 0,178 |
| 4 | ITT: 0 PP: 0 | ITT: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%) | |
| Формирование анастомоза | ITT: 5 (9,8%) PP: 5 (12,5%) | ITT: 9 (19,1%) PP: 9 (19,6%) | |
| <i>Сформирован первичный анастомоз</i> | ITT: 44 (86,3%) PP: 33 (82,5%) | ITT: 32 (68,1%) PP: 32 (69,6%) | |
| <i>Выполнена обструктивная резекция прямой кишки</i> | ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%) | ITT: 0 PP: 0 | |
| <i>Выполнена брюшино-промежностная экстирпация</i> | ITT: 1 (2,0%) PP: 1 (2,5%) | ITT: 4 (8,5%) PP: 3 (6,5%) | ITT: 0,227 PP: 0,505 |
| Формирование стомы | ITT: 0 PP: 0 | ITT: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%) | |
| <i>Стома не формировалась</i> | ITT: 8 (15,7%) PP: 8 (20,0%) | ITT: 12 (25,5%) PP: 12 (26,1%) | |
| <i>Превентивная илеостома</i> | ITT: 210 (195-255) PP: 210 (191-245) | ITT: 230 (180-260) PP: 230 (180-262) | ITT: 0,703 PP: 0,360 |
| <i>Превентивная колостома</i> | ITT: 4 (7,8%) PP: 2 (5,0%) | ITT: 11 (23,4%) PP: 11 (23,9%) | |
| <i>Обструктивная резекция с формированием колостомы</i> | ITT: 5 (9,8%) PP: 3 (7,5%) | ITT: 4 (8,5%) PP: 4 (8,7%) | |
| <i>БПЭ с формированием перманентной стомы</i> | ITT: 0 PP: 0 | ITT: 2 (4,3%) PP: 2 (4,3%) | ITT: 0,552 PP: 1,000 |
| Выполнена мобилизация селезеночного изгиба | ITT: 8 (15,7%) PP: 8 (20,0%) | ITT: 12 (25,5%) PP: 12 (26,1%) | |
| Длительность операции, минуты | ITT: 210 (195-255) PP: 210 (191-245) | ITT: 230 (180-260) PP: 230 (180-262) | |
| Объем интраоперационной кровопотери >100 мл | ITT: 4 (7,8%) PP: 2 (5,0%) | ITT: 11 (23,4%) PP: 11 (23,9%) | |
| Интраоперационные осложнения | ITT: 5 (9,8%) PP: 3 (7,5%) | ITT: 4 (8,5%) PP: 4 (8,7%) | |

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 многофакторном анализе объем кровопотери более 100 мл не отмечен как фактор риска всех связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений.

Достоверные различия при сравнении в исследуемой и контрольной группах дистального клиренса, проксимального клиренса, качества ТМЕ (таблица 4), 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).

Таблица 4. Патоморфологические характеристики операционного материала

| Патоморфологические характеристики | МВР+ОА | МВР |
|------------------------------------|---|---|
| Качество ТМЕ | ITT: 47 (92,2%) PP: 37 (92,5%) | ITT: 39 (83,0%) PP: 38 (82,6%) |
| <i>Хорошее</i> | ITT: 4 (7,8%) PP: 3 (7,5%) | ITT: 4 (8,5%) PP: 4 (8,7%) |
| <i>Удовлетворительное</i> | ITT: 0 PP: 0 | ITT: 1 (2,1%) PP: 1 (2,2%) |
| <i>Неудовлетворительное</i> | ITT: 0 PP: 0 | ITT: 3 (6,4%) PP: 3 (6,5%) |
| <i>Не оценивалось</i> | | |
| 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) |

Оценка безопасности и осуществимости предоперационной подготовки кишки

В группе МВР нарушение режима механической подготовки кишки отмечено у 1 пациента (2,1%). В группе МВР+ОА нарушение режима предоперационной подготовки отмечено у 11 пациентов (21,6%): режим приема ОА нарушен у 8 пациентов (15,7%), режим приема МВР – у 3 пациентов (5,9%).

Осложнения приема ОА не зарегистрированы ни у одного пациента. Время приема ОА и дозировка ОА соответствовали протоколу у 46 пациентов (90,2%) и 47 пациентов (92,2%) соответственно.

Осложнения приема МВР зарегистрированы у 12 пациентов (23,5%) в исследуемой группе, 9 пациентов (19,1%) в группе контроля. Все осложнения относились к тяжести grade 1 и grade 2. В исследуемой группе 47 пациентов (92,2%) выпили более 1800 мл раствора МВР, в группе контроля – 45 пациентов (95,7%). Время приема раствора МВР

соответствовало протоколу у 50 пациентов (98,0%) в исследуемой группе, у 45 пациентов (97,9%) в группе контроля.

Сравнение качества предоперационной подготовки

Интраоперационная оценка качества подготовки кишки представлена в таблице 5. При сравнении частотного распределения оценки качества подготовки статистически значимые различия в группе MBR+OA и группе MBR не выявлены.

Таблица 5. Интраоперационная оценка качества подготовки кишки

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

При корреляционном анализе зависимости частоты формирования анастомоза и интраоперационной оценки качества подготовки толстой и прямой кишок показана умеренная отрицательная связь ($r = - 0,415$, $p < 0,001$; $r = - 0,224$, $p = 0,027$ соответственно), то есть чем хуже выставлялась оценка качества подготовки толстой и прямой кишок интраоперационно, тем реже формировался анастомоз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предоперационная подготовка кишки является важным компонентом 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 ИТТ анализе и 0,359 (95% CI: 0,145-0,893, $p=0,016$) при РР анализе. Отношение рисков развития несостоятельности анастомоза составило 0,168 (95% CI: 0,039-0,717, $p=0,005$) при ИТТ анализе и 0,209 (95% CI: 0,049-0,888, $p=0,015$) при РР 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 МВР+ОА и МВР
3. Интраоперационные характеристики, в том числе интраоперационные осложнения (ИТТ: 9,8% и 8,5% соответственно; РР: 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 МВР+ОА и МВР

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 МВР+ОА или МВР 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 МВР

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. 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. 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 (живых микробных добавок), пребиотиков (способствующих функционированию пробиотиков пищевых волокон), и синбиотиков (комбинации 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.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

КТ – Компьютерная томография

MPT – Магнитно-резонансная томография

ОАРИТ – Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии

РКИ – Рандомизированное контролируемое исследование

УЗИ – Ультразвуковое исследование

ASA – American society of anesthesiologists (американское общество анестезиологов)

MBP – Mechanical bowel preparation (механическая подготовка кишки)

ОА – Oral antibiotics (пероральные антибиотики)

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ:

1. **Olkina, A. Mechanical bowel preparation with or without oral antibiotics for rectal resection for cancer (REPCA trial): a study protocol for a multicenter randomized controlled trial / A. Olkina, A. Karachun, S. Bagnenko, A. Belyaev, A. Petrov // Tech Coloproctol. – 2023. – Vol. 27, № 5. – P:389-396. – DOI 10.1007/s10151-022-02706-w**
2. **Олькина, А. Сравнение непосредственных результатов хирургического лечения рака прямой кишки при использовании механической подготовки кишки в комбинации с пероральными антибиотиками или без добавления пероральных антибиотиков / А. Олькина, А. Карачун, Г. Самсонов, Р. Валеева // Вопросы**

онкологии. – 2023. – Т. 69, № 4. – С. 715–721. – DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-4-715-721

3. Олькина, А.Ю. Современный взгляд на оптимальные способы подготовки толстой кишки перед плановыми колоректальными операциями / А.Ю. Олькина, А.С. Петров, Л.Л. Панайотти, А.М. Карачун, Т.С. Ланков // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 97-102. – DOI 10.21294/1814-4861-2019-18-3-97-102
4. REACCT Collaborative. Post-Operative Functional Outcomes in Early Age Onset Rectal Cancer / L. V. O’Connell, A. M. Zaborowski, A. A. M. Adamina ... E. Drozdov, S. Efetov, A. Karachun, G. Khrykov, T. Lankov, A. Moiseenko, A. Novikova, A. Olkina, L. Panaiotti, A. Petrov, P. Tsarkov, A. Zakharenko ... [et al.] // Front Oncol. – 2022. Vol. 12, № 868359. – DOI 10.3389/fonc.2022.868359
5. 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. – Т. 8. – С. 42-46. – DOI 10.17116/hirurgia201808242
6. Outcomes of the first 100 patients in a multicenter randomized trial comparing MBP versus MBP+OA before rectal resection for cancer (REPCA trial) (abstracts) / A. Olkina, A. Karachun, S. Bagnenko [et al.] // Abstract Book 31st Biennial Congress of International Society of University Colon and Rectal Surgeons. – 2022. – P:37-38
7. Short-term outcomes of full bowel preparation (MBP+OA) for rectal resections for cancer versus MBP alone (REPCA trial) (abstracts) / A. Karachun, A. Petrov, L. Panaiotti, T. Lankov, A. Olkina // (2021), E-Posters-new trials. Colorectal Dis. – 2021. – N 23. – P:195. – DOI 10.1111/codi.15866
8. Планируемое многоцентровое рандомизированное исследование непосредственных результатов после плановых резекций прямой кишки по поводу рака при применении полной подготовки кишки (MBP + OA) и механической подготовки кишки (MBP) (тезисы) / А.Ю. Олькина, А.М. Карачун, А.С. Петров, Л.Л. Панайотти, Т.С. Ланков, Д.А. Тачева // Евразийский Онкологический журнал. Тезисы внеочередного XII съезда Онкологов и Радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н, посвященного 25-летию I съезда АДИОР. – 2021. – Т. 9, №1. Приложение. – С. 618