

© ГАРМАНОВА Т. Н., МАРКАРЬЯН Д. Р., УХАНОВ П. Г., КАЗАЧЕНКО Е. А., ЛУКЬЯНОВ А. М., АГАПОВ М. А.

УДК 616.381-006

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-16-23

Предоперационная антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений после операций по поводу колоректального рака

Т. Н. Гарманова¹, Д. Р. Маркарьян¹, П. Г. Уханов¹, Е. А. Казаченко¹, А. М. Лукьянов¹, М. А. Агапов²

¹ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва 119991, Российская Федерация

² Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград 236041, Российская Федерация

Резюме. Одной из главных проблем современной колоректальной хирургии все еще остается высокая частота развития послеоперационных инфекционных осложнений. Микробиом толстой кишки – это сложная система взаимодействия организма человека и комплекса бактерий, оказывающая значимое влияние на состояние здоровья и принимающая участие во многих процессах. На данный момент в научной литературе имеется огромное количество исследований, направленных на изучение микробиома кишечника и взаимосвязь с колоректальным раком на различных этапах лечения. Однако единого консенсуса в отношении применения МПК или профилактической антибиотикопрофилактики до сих пор нет. В данной работе представлен обзор результатов исследований, оценивающих влияние предоперационной подготовки кишечника и применения антибактериальных препаратов на частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов с колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальная хирургия, послеоперационные осложнения, рак прямой кишки, послеоперационные инфекционные осложнения, хирургическая раневая инфекция, кишечная микробиота, механическая подготовка кишечника, пероральные антибиотики.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Гарманова ТН, Маркарьян ДР, Уханов ПГ, Казаченко ЕА, Лукьянов АМ, Агапов МА. Предоперационная антибиотикопрофилактика инфекционных осложнений после операций по поводу колоректального рака. *Сибирское медицинское обозрение.* 2024;(2):16-23. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-16-23

Preoperative antibiotic therapy for prevention of infectious complications after surgery for colorectal cancer

T. N. Garmanova¹, D. R. Markaryan¹, P. G. Ukhanov¹, E. A. Kazachenko¹, A. M. Lukianov¹, M. A. Agapov²

¹ M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russian Federation

² Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad 236041, Russian Federation

Abstract. One of the main problems of modern colorectal surgery remains the high frequency of postoperative infectious complications. The gut microbiome is a complex system of interaction between the human body and a complex of bacteria, which has a significant influence on health and participates in many processes. At present, there is a huge amount of research in the scientific literature aimed at studying the gut microbiome and its relationship with colorectal cancer at different stages of treatment. However, there is still no consensus regarding the use of mechanical bowel preparation or antibiotic prophylaxis. This work presents a review of the results of studies evaluating the influence of preoperative bowel preparation and the use of antibacterial agents on the frequency of postoperative infectious complications in patients with colorectal cancer.

Key words: colorectal surgery, postoperative complications, rectal cancer, postoperative infectious complications, surgical site infection, gut microbiome, mechanical bowel preparation, oral antibiotics.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Garmanova TN, Markaryan DR, Ukhanov PG, Kazachenko EA, Lukianov AM, Agapov MA. Preoperative antibiotic therapy for prevention of infectious complications after surgery for colorectal cancer. *Siberian Medical Review.* 2024;(2):16-23. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-16-23

Введение

Колоректальный рак является третьим по распространенности раком во всем мире, ежегодно поражающим более миллиона пациентов [1]. Хирургическое лечение остается основным методом радикального лечения данного заболевания. Актуальной проблемой при этом продолжает оставаться высокая частота послеоперационных осложнений. Одну из ведущих позиций среди них занимают инфекционные осложнения, возникающие примерно у 13-20 % пациентов после абдоминальной хирургии [2, 3]. При этом большинство таких осложнений вызывается эндогенными бактериями кишечника, поэтому ранее считалось,

что механическая подготовка кишечника (МПК) может уменьшить количество послеоперационных осложнений, и в качестве стандартной схемы подготовки перед оперативным лечением колоректального рака стали практиковать МПК слабительными средствами, стимулирующих перистальтику кишечника [4].

Однако в 1972 г. проведенное E.S. Hughes рандомизированное исследование показало, что отмена МПК не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений [5]. Позже появились данные о том, что МПК не только не снижает частоту возникновения послеоперационных осложнений, но и приводит к более частому развитию несостоятельности

анастомозов и хирургической раневой инфекции (ХРИ) [6, 7]. Имеются также исследования, демонстрирующие отсутствие статистической значимости в частоте возникновения послеоперационных осложнений у пациентов, получавших и не получавших МПК [8, 9].

Одновременно с МПК, начиная с 70-х годов XX века, широко применялась комбинация МПК с пероральными антибиотиками (МПК+ОА) [4]. Ряд крупных исследований показал, что МПК+ОА значительно снижает количество послеоперационных осложнений в сравнении с применением только МПК или при отсутствии предоперационной подготовки кишечника [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Имеются также результаты недавних крупных исследований, демонстрирующих, что предоперационное использование МПК+ОА достоверно не снижает частоту осложнений в сравнении с отсутствием подготовки [6, 16, 17].

Таким образом, вопрос влияния МПК и МПК+ОА на частоту инфекционных и других послеоперационных осложнений все еще остается актуальным. Дальнейшее изучение данной проблемы может способствовать окончательному решению об эффективности применения подготовки кишечника перед оперативным вмешательством.

Целью данного обзора является оценка влияния способа подготовки кишки у пациентов с колоректальным раком на частоту послеоперационных инфекционных осложнений на основании опубликованных данных литературы и результатов исследований.

Поиск англоязычных публикаций, опубликованных в течение последних 10 лет, производился в базах данных Medline, Scopus, Cochrane, Web Of Science, Cochrane Collaboration, EMBASE по следующим ключевым словам: «colorectal surgery», «postoperative complications», «rectal cancer», «infectious complications after surgical interventions», «surgical site infection», «gut microbiome», «mechanical bowel preparation», «oral antibiotics». Поиск не ограничивался рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ), поскольку некоторые РКИ не указаны как таковые в базах. Поиск в указанных базах данных производился независимо двумя исследователями. Основные ограничения отобранных исследований включали небольшой размер выборок и неоднородность конечных точек исследования. Подбор источников был завершён ручным поиском актуальных исследований в библиографических списках ранее отобранных статей.

В обзор были включены англоязычные рандомизированные и наблюдательные исследования, посвященные изучению влияния способа подготовки кишки у пациентов с колоректальным раком на частоту послеоперационных инфекционных осложнений и имеющие данные о частоте инфекционных осложнений в колоректальной хирургии.

Качество исследований оценивалось согласно протоколу Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011

Levels of Evidence [18]. Исследования, освещающие вопросы прогностических факторов, дополнительно оценивались при помощи алгоритма QUIPS (Quality In Prognosis Studies tool). [19]

Сводная информация по каждому включенному исследованию фиксировалась в таблицы данных. Эта информация включала в себя общие данные по пациентам, описание хирургических вмешательств, данные о частоте послеоперационных осложнений, в том числе инфекционных и хирургической раневой инфекции.

Количественный мета-анализ не проводился, так как не оказалось достаточного числа однородных исследований необходимого для проведения анализа.

После первичного поиска были выделены 620 исследований, 23 из которых были включены в обзор. Самыми распространенными причинами исключения из исследования были следующие: не рандомизированное исследование, повторное исследование, отсутствие данных о частоте инфекционных осложнений. Для качественного анализа исследования были разделены на три большие группы: послеоперационные осложнения, предоперационная подготовка кишечника, роль микробиоты кишечника.

Послеоперационные осложнения

Послеоперационные осложнения, включая хирургическую раневую инфекцию, несостоятельность анастомоза, послеоперационную кишечную непроходимость и клостридиальные инфекции, все еще остаются серьезными проблемами колоректальной хирургии, ухудшающими результаты оперативного вмешательства, повышающими риск неблагоприятного исхода и необходимости повторных оперативных вмешательств, ухудшают онкологический прогноз, а также увеличивающими финансовую нагрузку на службы здравоохранения. Фактически, колоректальная хирургия имеет один из самых высоких показателей частоты возникновения хирургической раневой инфекции [17]. Осложнения после хирургических вмешательств возникают, несмотря на совершенствование хирургической техники и применение новых методов профилактики. Риск смерти у пациентов с осложненным течением послеоперационного периода статистически значимо больше [3, 20]. Вполне вероятно, что ХРИ возникает как результат сочетания сопутствующих заболеваний, воспалительного статуса пациента, а также активности и состава кишечной микробиоты (КМБ). Когда-то не считавшаяся фактором риска, КМБ влияет на метаболизм хозяина с помощью нескольких механизмов, включая выработку метаболитов и индукцию про- и противовоспалительных иммунных реакций [21, 22].

В 1992 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC – centers for disease control and prevention) пересмотрел определение «раневая инфекция», создав термин «хирургическая раневая инфекция», чтобы избежать путаницы между инфекцией

хирургического разреза и инфекцией травматической раны. ХРИ определяется как инфекция, связанная с хирургическим вмешательством, возникающая в хирургическом разрезе или рядом с ним в течение 30 дней после оперативного вмешательства или в течение одного года, если имплантат остается на месте. ХРИ анатомически подразделяется на поверхностную послеоперационную, глубокую послеоперационную и инфекцию органа/пространства [23]. Частота ХРИ может достигать 20 %, в зависимости от хирургического вмешательства, используемых критериев наблюдения и качества сбора данных. В большинстве случаев патогены ХРИ являются частью эндогенной флоры пациента. Наиболее часто выделяют коагулазонегативные стафилококки, особенно *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* и *Escherichia coli*. На риск ХРИ влияют многочисленные факторы, связанные как с пациентом, так и с хирургическим вмешательством. Следовательно, для снижения вероятности бактериального заражения и повышения защитных сил пациента профилактика требует комплексного подхода с систематическим вниманием к множеству факторов риска. В рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний по профилактике ХРИ подчеркивается, что факторы риска, определяющие развитие хирургической инфекции, могут возникать на всех этапах периоперационного периода и в связи с этим профилактические мероприятия, направленные на предотвращение инфекционных осложнений, должны осуществляться как в предоперационный, интраоперационный, так и в послеоперационный периоды. Следовательно, важна хорошая предоперационная подготовка пациента, строгое соблюдение правил асептики и антисептики, антимикробная профилактика, а также выбранная техника операции [24].

Предоперационная подготовка кишечника

Несмотря на то, что реабилитация после колоректальных вмешательств улучшилась за последние несколько десятилетий благодаря применению малоинвазивной хирургии и расширенным протоколам восстановления после операции, такие операции по-прежнему связаны с частым развитием осложнений, в основном ХРИ, которые могут варьироваться от поверхностных раневых инфекций до опасной для жизни несостоятельности кишечного анастомоза [25]. Ранее в качестве стандартной подготовки толстой кишки перед операцией для снижения частоты послеоперационных осложнений использовали МПК и МПК в комбинации с пероральными антибиотиками с целью деконтаминации (МПК +ОА). Теоретически роль МПК и МПК +ОА заключается в облегчении функции системы иммунной защиты пациента за счет снижения плотности кишечных бактерий и механической очистки кишечника [7]. Долгое время МПК применялось в обязательном порядке, однако целый ряд проведенных рандомизированных исследований, а также более поздних мета-анализов

не показали преимуществ МПК, по сравнению с отсутствием подготовки кишечника при плановых операциях на толстой кишке [8, 16, 26, 27]. Такие же данные были получены и в некоторых российских исследованиях [28]. Результаты некоторых современных исследований подтверждают целесообразность использования МПК +ОА, демонстрируя, что снижается не только частота ХРИ, но и других осложнений по сравнению с отсутствием предоперационной подготовки [10-15, 29]. Например, к такому выводу пришел Zhang et al. в 2021 году в своем исследовании с участием 528 пациентов. Результаты работы показали, что пациенты, получавшие полную подготовку кишечника МПК+ОА, имели лучшую пятилетнюю выживаемость после перенесенной операции по поводу колоректального рака, в сравнении с пациентами, не получавшими предоперационную подготовку [30].

Имеются данные и о том, что пероральный прием антибиотиков сам по себе значительно снижает частоту возникновения ХРИ, несостоятельность анастомоза, послеоперационную кишечную непроходимость и основные осложнения после плановой колоректальной хирургии, а режим подготовки кишечника МПК +ОА не дает значительных преимуществ в снижении частоты осложненных исходов операций по сравнению с пероральными антибиотиками [9, 10, 15, 31, 32, 33].

Таким образом, вопрос об эффективности комбинации механической предоперационной подготовки кишечника с пероральными антибиотиками все еще остается дискуссионным.

Роль микробиоты кишечника

КМБ колонизирует кишечник человека сразу после рождения и продолжает расти и развиваться на протяжении всей жизни [34]. Микробиом кишечника представлен множеством различных видов организмов, набор которых индивидуален [35]. КМБ регулирует многие метаболические процессы в организме хозяина, приводя к интерактивным метаболическим, сигнальным и иммунно-воспалительным реакциям между хозяином и КМБ [36]. Существуют исследования, доказывающие патогенетическую связь между микробной функцией, метаболическими нарушениями, развитием заболеваний кишечника и центральной нервной системы [37, 38]. Одной из важнейших функций КМБ является защита кишечника от колонизации патогенными микроорганизмами, путем не только прямой конкуренции, но и ее иммуномодулирующих свойств. В связи с этим, изменение кишечного микробиоценоза увеличивает риск инфицирования кишечника патогенными микроорганизмами [39]. КМБ также характеризуется индивидуальной изменчивостью из-за генетических факторов и факторов окружающей среды, наибольшее влияние среди которых оказывают пищевые привычки и различные лекарственные препараты [40, 41].

Периоперационные изменения микробиоценоза онкологических больных – широко исследуемое явление в колоректальной хирургии. В настоящее время активно изучается роль КМБ толстой кишки на течение послеоперационного периода и развитие послеоперационных ХРИ, а также ее влияние на возможный рецидив заболевания [42, 43, 44, 45].

КМБ является важным медиатором системной воспалительной реакции на хирургическую травму, заживление ран и периоперационную функцию кишечника. Потеря критических микробных симбиотических функций, вызванная подготовкой кишечника и хирургическим вмешательством, оказывает неблагоприятное влияние на результаты операции [46].

Физиологические нарушения, вызванные хирургическим стрессом, наряду с селективным давлением, спровоцированным антибиотиками, гипоксией и истощением питательных веществ, вызывают изменение микробиотического баланса. Это селективное воздействие на кишечник приводит к изменениям в составе и функциях КМБ с глубоким воздействием на иммунную систему пациента, а также на течение и исход послеоперационного восстановления [47].

В своей работе Krezalek et al. показали КМБ в качестве основного средства взаимодействия генетики организма и окружающей среды, непосредственно влияющего на послеоперационные осложнения [48].

Исследование Deng et al., сосредоточенное на оценке с помощью метагеномного анализа КМБ в образцах фекалий из 4 различных групп – здоровые люди, пациенты с колоректальным раком, и пациентов с колоректальным раком, прошедших хирургическое вмешательство или химиотерапию, продемонстрировало снижение количества *Bacteroidetes* и *Firmicutes* и увеличение количества *Proteobacteria* у пациентов после колоректальных вмешательств, по сравнению со здоровыми добровольцами [49]. В исследовании Sze et al. оценивалось изменение КМБ до и после операции у пациентов, получавших лечение по поводу аденомы, запущенной аденомы или карциномы толстой кишки. Различий составов КМБ в первых двух группах до и после лечения практически не наблюдалось, а вот в группе карциномы различия в составе микробиома до и после лечения были значительные, при этом КМБ после операции приближалась к составу здоровой толстой кишки [50].

Некоторые исследования показывают, что антибиотики оказывают не только кратковременное воздействие на МКБ человека, но и то, что отдельные антибиотики способны сохранять его в течение длительного периода времени. Кроме того, устойчивые к антибиотикам штаммы могут сохраняться в среде человека-хозяина при отсутствии селективного давления. Подходы, основанные на методах культивирования и секвенирования, выявили изменения в составе микробиоты после введения антибиотиков,

в частности, для определенных групп бактерий, как чувствительных, так и устойчивых к рассматриваемому антибиотику. Одним из самых значимых негативных последствий лечения антибиотиками – это длительное сохранение генов устойчивости к ним в кишечнике человека [51].

Для понимания влияния КМБ на возникновение, течение и исход ХРИ, важно знать о механизмах, позволяющих КМБ обеспечивать стимуляцию иммунной системы на микробно-эпителиальном уровне. Работа Yano et al. показала, например, что широко распространенные комменсалы, такие как *Bacteroides fragilis* и *Bifidobacterium*, выделяют ключевые метаболиты, обеспечивающие тоническую стимуляцию эпителиальных рецепторов, что приводит к глубокому воздействию на иммунную систему всего организма. Для активации этих сигналов нет необходимости в перемещении самих кишечных бактерий, поскольку их простое взаимодействие с эпителиальными рецепторами или длинными ответвлениями ветвями дендритных клеток в эпителии достаточно для передачи информации. В то же время многие метаболиты кишечных бактерий могут поглощаться эпителиальными клетками и претерпевать модификацию до активных соединений, например, когда бактерии метаболизируют триптофан до 5-гидрокситриптофана, который является прекурсором серотонина, что дополнительно подчеркивает ключевую роль взаимодействий хозяин-микробиота в регуляции фундаментальных биологических процессов [52].

Обзор Alverdy et al. [53] продемонстрировал различия в динамике изменения КМБ после быстрых, малоинвазивных и бескровных операций с ограниченной хирургической раной и длительных, сложных операций, требующих повышенного воздействия антибиотиков и длительной госпитализации с тяжелой хирургической раной. Когда хирургическая травма ограничена минимально инвазивными методами и ослабленным физиологическим стрессом, влияние применения антибиотиков на КМБ также ограничено, что позволяет нормальной КМБ восстановиться и обеспечить конкурентное исключение любой входящей патобиоты.

В то же время, при тяжелой и длительной хирургической травме, вызывающей задержку возобновления нормального питания, рефаунация КМБ может нарушиться и привести к периоду уязвимости к колонизирующей патобиоте, последствиями которой может быть потеря системной иммунной функции из-за отсутствия тонической иммунной стимуляции КМБ [53].

Исследование, проведенное Narika et al., продемонстрировало изменение фекальной микробиоты у пациентов, которым была выполнена колоноскопия с МПК, и пациентов, перенесших колоректальную операцию, с подготовкой, состоящей из МПК +ОА и периоперационного внутривенного

введения антибиотиков. Состав микробиома исследовался до операции и в течение шести месяцев после каждого вмешательства. У пациентов после колоноскопии наблюдались незначительные сдвиги в составе КМБ, восстанавливающиеся до исходного уровня в среднем через 3 (1–13) дня, а у прооперированных пациентов определялись уже значительные сдвиги с увеличением количества *Enterococcus*, *Lactobacillus* и *Streptococcus*. Композиционные изменения сохранялись в раннем послеоперационном периоде с восстановлением исходного уровня в среднем через 31 (16–43) день, что подтверждает, что полная предоперационная подготовка кишечника МПК+ОА фактор, оказывающий значительное влияние на КМБ, а МПК – оказывает незначительное влияние на КМБ [54].

В китайском исследовании Chen et al. анализировалась КМБ мужчин с избыточным весом, которым была проведена подготовка кишечника перед колоноскопией. Результаты показали, что относительное количество наиболее доминирующих бактерий почти не изменилось с момента подготовки кишечника до 28 дней после колоноскопии. А вот активность в отношении метаболизма поглощения минералов и метаболизма арахидоновой кислоты значительно различалась между двумя типами КМБ – преобладание бактерий типа *Prevotella* или *Bacteroides*. В зависимости от типа дисперсия триглицеридов и С-реактивного белка также различалась между двумя типами участников [55].

Помимо иммунной функции КМБ, Shogan et al. продемонстрировали, что комменсальная бактерия *Enterococcus faecalis* способствует патогенезу несостоятельности анастомоза благодаря своей способности разрушать коллаген и активировать тканевую матриксную металлопротеазу-9 в тканях кишечника хозяина. Эксперимент на крысах показал, что несостоятельные ткани анастомоза, колонизируются штаммами *E. faecalis*, проявляющими повышенную активность по разрушению коллагена, а также повышенную способность активировать металлопротеазу-9 хозяина, что, в конечном счете, способствовало несостоятельности анастомоза. Элиминация штаммов *E. faecalis* путем прямого местного применения антибиотиков к тканям кишечника крыс, либо фармакологическое подавление активации кишечной металлопротеазы-9 позволяет предотвратить несостоятельность анастомоза у крыс. При этом рекомендуемые стандартные внутривенные антибиотики, используемые у пациентов после колоректальных вмешательств, не устраняют *E. faecalis* в тканях анастомоза и не предотвращают несостоятельность в модели на крысах [56]. Также недавние доклинические модели выявили взаимосвязь между бактериями *Enterococcus faecalis* и *Proteus mirabilis*, продуцирующих коллагеназу, и риск рецидива колоректальных опухолей после операции у мышей [57].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном исследовании Son et al. прием пробиотиков перед подготовкой кишечника для колоноскопии был определен как значимый фактор сокращения продолжительности незначительных осложнений [58]. Исследование Sadahiro et al., сравнивающее группы пациентов, получавших предоперационно пероральные антибиотики, либо пробиотики и группу, не получавшую никакой предоперационной подготовки, показало неэффективность предоперационной подготовки пробиотиками, по сравнению с пероральными антибактериальными препаратами [59].

Заключение

В данном обзоре представлены объективные данные об эффективности использования механической подготовки кишечника и других методах предоперационной подготовки, влияние принимаемых препаратов на состав микробиоты толстой кишки, а также взаимосвязь с послеоперационными инфекционными осложнениями после колоректальной хирургии.

Колоректальный рак по частоте возникновения занимает лидирующие позиции по сравнению с другими онкологическими заболеваниями. При этом, несмотря на широкое применение современных высокотехнологичных методов хирургического лечения, инфекционные осложнения после операций на толстой кишке все еще остаются одной из главных проблем в данной области. Микробиом человека – достаточно сложная система взаимодействия организма хозяина и комплекса бактерий, который зависит как от генетических факторов, так и от факторов окружающей среды, обладая как защитными свойствами, в том числе и в отношении злокачественных опухолей, так и принимая участие в процессе канцерогенеза. На данный момент в научной литературе имеется огромное количество исследований, направленных на изучение микробиома кишечника и взаимосвязь с колоректальным раком на различных этапах лечения. Несмотря на высокий уровень доказательности многих из них, полученные результаты остаются достаточно противоречивыми. Это может косвенно свидетельствовать о том, что взаимодействие микробиома и человека изучено не до конца. Таким образом, единого консенсуса в отношении применения МПК или профилактической антибиотикотерапии в медицинском сообществе до сих пор нет.

Дальнейшее изучение влияния микробиома кишечника, его изменений на фоне приема антибактериальных препаратов и использование механической подготовки кишечника на послеоперационные осложнения в колоректальной хирургии остается все еще актуальным.

Литература /References

1. Global Cancer Observatory URL: <https://gco.iarc.fr/> (Accessed 02.05.2023).

2. Maruyama H, Kusachi S, Makino H, Kanno H, Yoshida H, Niitsuma T. Postoperative Infection after Colorectal Surgery: Subanalysis of Data from the 2015 Japan Postoperative Infectious Complications Survey. *Journal of Nippon Medical School*. 2020;87(4):204-210. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-403
3. Staiger RD, Gerns E, Castrejón Subirà M, Domenghino A, Puhan MA, Clavien PA. Can Early Postoperative Complications Predict High Morbidity and Decrease Failure to Rescue Following Major Abdominal Surgery? *Annals of Surgery*. 2020; 272(5):834-839. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004254
4. Ju YU, Min BW. A Review of Bowel Preparation Before Colorectal Surgery. *Annals of Coloproctology*. 2021;37(2):75-84. DOI: 10.3393/ac.2020.04.01
5. Hughes ES. Asepsis in large-bowel surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1972; 51(6):347-56.
6. Koskenvuo L, Lehtonen T, Koskensalo S, Rasilainen S, Klintrup K, Ehrlich A, Pinta T, Scheinin T, Sallinen V. Mechanical and oral antibiotic bowel preparation versus no bowel preparation in right and left colectomy: subgroup analysis of MOBILE trial. *BJS Open*. 2021;5(2):zrab011. DOI: 10.1093/bjsopen/zrab011
7. Mahajna A, Krausz M, Rosin D, Shabtai M, Hershko D, Ayalon A, Zmora O. Bowel preparation is associated with spillage of bowel contents in colorectal surgery. *Diseases of Colon and Rectum*. 2005; 48(8):1626-31. DOI: 10.1007/s10350-005-0073-1
8. Lewis J, Kinross J. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Techniques of Coloproctology*. 2019;23(8):783-785. DOI: 10.1007/s10151-019-02061-3
9. Jalalzadeh H, Wolfhagen N, Harmsen WJ, Griekspoor M, Boermeester MA. A Network Meta-Analysis and GRADE Assessment of the Effect of Preoperative Oral Antibiotics with and Without Mechanical Bowel Preparation on Surgical Site Infection Rate in Colorectal Surgery. *Annals of Surgery Open*. 2022;3(3):e175. DOI: 10.1097/AS9.0000000000000175
10. Willis MA, Toews I, Soltau SL, Kalf JC, Meerpohl JJ, Vilz TO. Preoperative combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation for preventing complications in elective colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;2(2):CD014909. DOI: 10.1002/14651858.CD014909.pub2
11. Toh JWT, Phan K, Hitos K, Pathma-Nathan N, El-Khoury T, Richardson AJ, Morgan G, Engel A, Ctercteko G. Association of Mechanical Bowel Preparation and Oral Antibiotics Before Elective Colorectal Surgery With Surgical Site Infection: A Network Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2018; 1(6):e183226. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3226
12. Hansen RB, Balachandran R, Valsamidis TN, Iversen LH. The role of preoperative mechanical bowel preparation and oral antibiotics in prevention of anastomotic leakage following restorative resection for primary rectal cancer - a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Diseases*. 2023;38(1):129. DOI: 10.1007/s00384-023-04416-7
13. Koo CH, Chok AY, Wee IJY, Seow-En I, Zhao Y, Tan EJKW. Effect of preoperative oral antibiotics and mechanical bowel preparation on the prevention of surgical site infection in elective colorectal surgery, and does oral antibiotic regime matter? a bayesian network meta-analysis. *International Journal of Colorectal Diseases*. 2023;38(1):151. DOI: 10.1007/s00384-023-04444-3
14. Lee JH, Ahn BK, Ryu J, Lee KH. Mechanical bowel preparation combined with oral antibiotics in colorectal cancer surgery: a nationwide population-based study. *International Journal of Colorectal Diseases*. 2021;36(9):1929-1935. DOI: 10.1007/s00384-021-03967-x
15. Oba T, Sato N, Otani M, Muramatsu K, Fushimi K, Nagata J, Torigoe T, Shibao K, Matsuda S, Hirata K. Mechanical and oral antibiotics bowel preparation for elective rectal cancer surgery: A propensity score matching analysis using a nationwide inpatient database in Japan. *Annals of Gastroenterology and Surgery*. 2022;7(3):450-457. DOI: 10.1002/ags3.12641
16. Liu S, Huang N, Wei C, Wu Y, Zeng L. Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Archives of Surgery*. 2024;409(1):99. DOI: 10.1007/s00423-024-03286-z. PMID: 38504007
17. Zhang X, Yang Y, Liu P, Wang P, Li X, Zhu J, Mai W, Jin W, Liu W, Zhou Z, Wang J, Wu M, Ma R, Chi J, Wu X, Ren J. Identification of Risk Factors and Phenotypes of Surgical Site Infection in Patients After Abdominal Surgery. *Annals of Surgery*. 2023;278(5):e988-e994. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005939
18. Jeremy Howick C. H., Iain Chalmers, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh and H. T. Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, "The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document)," *Centre for Evidence-Based Medicine*, 2011.
19. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C, Assessing bias in studies of prognostic factors. *Annals of Internal Medicine*, 2013; 158(4): 280-286. DOI: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009
20. van den Bosch T, Warps AK, de Nerée Tot Babberich MPM, Stamm C, Geerts BF, Vermeulen L, Wouters MWJM, Dekker JWT, Tollenaar RAEM, Tanis PJ, Miedema DM; Dutch ColoRectal Audit. Predictors of 30-Day Mortality Among Dutch Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery, 2011-2016. *JAMA Network Open*. 2021;4(4):e217737. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.7737
21. Mulders RJ, de Git KCG, Schéle E, Dickson SL, Sanz Y, Adan RAH. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems. *Obesity Reviews*. 2018; 19(4):435-451. DOI: 10.1111/obr.12661
22. Гарманова ТН, Бредихин МИ, Тулина ИА, Царьков ПВ. Роль воспаления в течении и лечении колоректального рака. *Исследования и практика в медицине*. 2018 5(4): 36-45. [Garmanova TN, Bredikhin MI, Tulina IA, Tsarkov PV. The role of inflammation in the course and treatment of colorectal cancer. *Research and practice in medicine*. 2018 5(4): 36-45. (In Russian)]
23. Zabaglio M, Sharman T. Postoperative Wound Infection. 2023 Jul 3. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32809368
24. Fuglestad MA, Tracey EL, Leinicke JA. Evidence-based Prevention of Surgical Site Infection. *Surgical Clinics of North America*. 2021;101(6):951-966. DOI: 10.1016/j.suc.2021.05.027
25. Ripollés-Melchor J, Ramírez-Rodríguez JM, Casans-Francés R, Aldecoa C, Abad-Motos A, Logroño-Egea M, García-Erce JA, Camps-Cervantes Á, Ferrando-Ortolá C, Suarez de la Rica A, Cuellar-Martínez A, Marmaña-Mezquita S, Abad-Gurumeta A, Calvo-Vecino JM; POWER Study Investigators Group for the Spanish Perioperative Audit and

- Research Network (REDGERM). Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery: The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surgery*. 2019;154(8):725-736. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.0995
26. Leenen JPL, Hentzen JEK, Ockhuijsen HDL. Effectiveness of mechanical bowel preparation versus no preparation on anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Updates in Surgery*. 2019;71(2):227-236. DOI: 10.1007/s13304-018-0526-4
27. Güenaga KE, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(9):CD001544. DOI: 10.1002/14651858.CD001544.pub4
28. Дятлов АП, Михайлов ИВ, Кудряшов ВА, Гнедько КА. Предоперационная механическая подготовка толстой кишки в хирургии колоректального рака. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(2):25-32. [Dyatlov AP, Mikhailov IV, Kudryashov VA, Gned'ko KA. Preoperative mechanical large bowel preparation in colorectal cancer surgery. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):25-32. (In Russian)] DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-2-4
29. Midura EF, Jung AD, Hanseman DJ, Dhar V, Shah SA, Rafferty JF, Davis BR, Paquette IM. Combination oral and mechanical bowel preparations decreases complications in both right and left colectomy. *Surgery*. 2018; 163(3):528-534. DOI: 10.1016/j.surg.2017.10.023
30. Zhang LM, Schuitevoerder D, White MG, Feldt S, Krishnan P, Hyman N, Shogan BD. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation is associated with prolonged recurrence-free survival following surgery for colorectal cancer. *Journal of Surgery Oncology*. 2021; 124(7):1106-1114. DOI: 10.1002/jso.26619
31. Liew AN, Narasimhan V, Peeroo S, Arachchi A, Tay YK, Lim J, Nguyen TC, Saranasuriya C, Suhardja TS, Teoh W, Centauri S, Chouhan H. Mechanical bowel preparation with pre-operative oral antibiotics in elective colorectal resections: an Australian single institution experience. *ANZ Journal of Surgery*. 2023;93(10):2439-2443. DOI: 10.1111/ans.18428
32. Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Acheson AG, Lobo DN. The Role of Oral Antibiotic Preparation in Elective Colorectal Surgery: A Meta-analysis. *Annals of Surgery*. 2019 ;270(1):43-58. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003145
33. Yue Y, Chen X, Wang H, Cheng M, Zheng B. Mechanical bowel preparation combined with oral antibiotics reduces infectious complications and anastomotic leak in elective colorectal surgery: a pooled-analysis with trial sequential analysis. *International Journal of Colorectal Diseases*. 2023; 38(1):5. DOI: 10.1007/s00384-022-04302-8
34. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Demattis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *Journal of Development Origins of Health and Disease*. 2018;9(6):590-597. DOI: 10.1017/S2040174418000119
35. Manor O, Dai CL, Kornilov SA, Smith B, Price ND, Lovejoy JC, Gibbons SM, Magis AT. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nature Communications*. 2020;11(1):5206. DOI: 10.1038/s41467-020-18871-1
36. Демидова ТЮ, Лобанова КГ, Ойноткинова ОШ. Кишечная микробиота как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*, 2020. 17(3): 299-306 [Demidova TY, Lobanova KG, Oynotkinova OSH. Intestinal microbiota as an endocrine organ. *Obesity and Metabolism*, 2020. 17(3):299-306. DOI: 10.14341/omet12457 (In Russian)]
37. Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, Faurie JM, Rizkalla S, Schrezenmeir J, Clément K. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019; 30; 9(3):e017995. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017995
38. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*. 2018; 15;1693(Pt B):128-133. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015
39. Комарова ОН, Хавкин АИ. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология*, 2020. 17(1): 18-24. [Komarova NE, Khavkin AI. The relationship of stress, immunity and intestinal microbiota. *Pediatric Pharmacology*, 2020. 17(1):18-24. (In Russian)] DOI: 10.15690/pf.v17i1.2078
40. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020; 69(8):1510-1519. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320204
41. Wolter M, Grant ET, Boudaud M, Steimle A, Pereira GV, Martens EC, Desai MS. Leveraging diet to engineer the gut microbiome. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2021; 18(12):885-902. DOI: 10.1038/s41575-021-00512-7
42. Bartolini I, Risaliti M, Ringressi MN, Melli F, Nannini G, Amedei A, Muiesan P, Taddei A. Role of gut microbiota-immunity axis in patients undergoing surgery for colorectal cancer: Focus on short and long-term outcomes. *World Journal of Gastroenterology*. 2020; 26(20):2498-2513. DOI: 10.3748/wjg.v26.i20.2498
43. Koliarakis I, Athanasakis E, Sgantzios M, Mariolis-Sapsakos T, Xynos E, Chrysos E, Souglakos J, Tsiaoussis J. Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer Surgery. *Cancers (Basel)*. 2020; 16;12(10):3011. DOI: 10.3390/cancers12103011
44. Schmitt FCF, Lipinski A, Hofer S, Uhle F, Nusshag C, Hackert T, Dalpke AH, Weigand MA, Brenner T, Boutin S. Pulmonary microbiome patterns correlate with the course of the disease in patients with sepsis-induced ARDS following major abdominal surgery. *Journal of Hospital Infections*. 2020; 24:S0195-6701(20)30203-6. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.04.028
45. Schmitt FCF, Schneider M, Mathejczyk W, Weigand MA, Figueiredo JC, Li CI, Shibata D, Siegel EM, Toriola AT, Ulrich CM, Ulrich AB, Boutin S, Gigic B. Postoperative Complications Are Associated with Long-Term Changes in the Gut Microbiota Following Colorectal Cancer Surgery. *Life (Basel)*. 2021; 16;11(3):246. DOI: 10.3390/life11030246
46. Paine H, Jones F, Kinross J. Preparing the Bowel (Microbiome) for Surgery: Surgical Bioresilience. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2023; 3;36(2):138-145. DOI: 10.1055/s-0042-1760675
47. Ferrie S, Webster A, Wu B, Tan C, Carey S. Gastrointestinal surgery and the gut microbiome: a systematic literature review. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021;75(1):12-25. DOI: 10.1038/s41430-020-0681-9

48. Krezalek MA, Skowron KB, Guyton KL, Shakhsher B, Hoyoju S, Alverdy JC. The intestinal microbiome and surgical disease. *Current Problems in Surgery*. 2016;53(6):257-93. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2016.06.001

49. Deng X, Li Z, Li G, Li B, Jin X, Lyu G. Comparison of Microbiota in Patients Treated by Surgery or Chemotherapy by 16S rRNA Sequencing Reveals Potential Biomarkers for Colorectal Cancer Therapy. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 17(9):1607. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01607

50. Sze MA, Baxter NT, Ruffin MT 4th, Rogers MAM, Schloss PD. Normalization of the microbiota in patients after treatment for colonic lesions. *Microbiome*. 2017; 16;5(1):150. DOI: 10.1186/s40168-017-0366-3

51. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology (Reading)*. 2010;156 (Pt 11):3216-3223. DOI: 10.1099/mic.0.040618-0

52. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015; 9;161(2):264-76. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047

53. Alverdy JC, Hoyoju SK, Weigerinck M, Gilbert JA. The gut microbiome and the mechanism of surgical infection. *British Journal of Surgery*. 2017;104(2):e14-e23. DOI: 10.1002/bjs.10405

54. Nalluri-Butz H, Bobel MC, Nugent J, Boatman S, Emanuelson R, Melton-Meaux G, Madoff RD, Jahansouz C, Staley C, Gaertner WB. A pilot study demonstrating the impact of surgical bowel preparation on intestinal microbiota composition following colon and rectal surgery. *Scientific Reports*. 2022;12(1):10559. DOI: 10.1038/s41598-022-14819-1

55. Chen HM, Chen CC, Chen CC, Wang SC, Wang CL, Huang CH, Liou JS, Liu TW, Peng HL, Lin FM, Liu CY, Weng SL, Cheng CJ, Hung YF, Liao CC, Huang HD. Gut microbiome changes in overweight male adults following bowel preparation. *BMC Genomics*. 2018; 31;19(10):904. DOI: 10.1186/s12864-018-5285-6

56. Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, Zaborin A, Lax S, Bethel C, Ward M, Muldoon JP, Singer M, An G, Umanskiy K, Konda V, Shakhsher B, Luo J, Klabbbers R, Hancock LE, Gilbert J, Zaborina O, Alverdy JC. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Science Translational Medicine*. 2015;7(286):286ra68. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010658

57. Gaines S, van Praagh JB, Williamson AJ, Jacobson RA, Hoyoju S, Zaborin A, Mao J, Koo HY, Alpert L, Bissonnette M, Weichselbaum R, Gilbert J, Chang E, Hyman N, Zaborina O, Shogan BD, Alverdy JC. Western Diet Promotes Intestinal Colonization by Collagolytic Microbes and Promotes Tumor Formation After Colorectal Surgery. *Gastroenterology*. 2020; 158(4):958-970.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.020

58. Son D, Choi YJ, Son MY, Moon W, Park SJ, Lim S, Kim JH. Benefits of Probiotic Pretreatment on the Gut Microbiota and Minor Complications after Bowel Preparation for Colonoscopy: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients*. 2023;15(5):1141. DOI: 10.3390/nu15051141

59. Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, Okada K, Kamata H, Ozaki T, Koga Y. Comparison between oral antibiotics and probiotics as bowel preparation for elective colon cancer surgery to prevent infection: prospective randomized trial. *Surgery*. 2014; 155(3):493-503. DOI: 10.1016/j.surg.2013.06.002

Сведения об авторах:

Гарманова Татьяна Николаевна, к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1; тел.: +7(977)3429249; e-mail: tatiagarmanova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Маркарян Даниил Рафаэлевич, к.м.н, заведующий отделением абдоминальной и торакальной онкологии МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова; адрес: Российская Федерация, 119192, г. Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27, корпус 10; тел.: +7(903)5329245; e-mail: dmarkaryan@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Уханов Петр Григорьевич, клинический ординатор хирургического отделения медицинского научно-образовательного центра МГУ; адрес: Российская Федерация, 119192, г. Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27, корпус 10; тел.: +7(999)8140200; e-mail: nitrogenium42@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-8162-506X>

Казаченко Екатерина Александровна, клинический ординатор хирургического отделения медицинского научно-образовательного центра МГУ; адрес: Российская Федерация, 119192, г. Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27, корпус 10; тел.: +7(926)9721922; e-mail: ekaterina.k.97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Лукьянов Александр Максимович, клинический ординатор хирургического отделения медицинского научно-образовательного центра МГУ; адрес: Российская Федерация, 119192, г. Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 27, корпус 10; тел.: +7(916)7729303; e-mail: alexmaxi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>

Азапов Михаил Андреевич, д.м.н., профессор кафедры хирургических дисциплин Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта, руководитель научно-образовательного «Института медицины и наук о жизни (Медбио)»; адрес: Российская Федерация, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, д.14; тел.: +7(916)3657920; e-mail: getinfo911@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Author information

Tatiana N. Garmanova, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Surgery of the Lomonosov Moscow State University; Address: 1, Leninskie Gory str., Moscow, Russian Federation 119991; Phone +7(977)3429249; e-mail: tatiagarmanova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Daniil R. Markaryan, Cand.Med.Sci., the Head of the Department of Abdominal and Thoracic Oncology of the Medical Research Educational Center, Lomonosov Moscow State University; Address: 27, building 10, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, Russian Federation 119192; Phone +7(903)5329245; e-mail: dmarkaryan@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Petr G. Ukhonov, resident of the Department of Surgery of the Medical Research and Educational Center of the Moscow State University; Address: 27, building 10, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, Russian Federation 119192; Phone +7(999)8140200; e-mail: nitrogenium42@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-8162-506X>

Ekaterina A. Kazachenko, resident of the Department of Surgery of the Medical Research and Educational Center of the Moscow State University; Address: 27, building 10, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, Russian Federation 119192; Phone +7(926)9721922; e-mail: ekaterina.k.97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Alexander M. Lukianov, fellow of the Department of Surgery of the Medical Research and Educational Center of the Moscow State University; Address: 27, building 10, Lomonosovsky Prospekt, Moscow, Russian Federation 119192; Phone +7(916)7729303; e-mail: alexmaxi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2768-4305>

Mikhail A. Agapov, Dr.Med.Sci., Professor of the Department of Surgical Disciplines, Immanuel Kant Baltic Federal University, the Head of the scientific and Educational "Institute of Medicine and Life Sciences (Medbio)"; Address: 14, A. Nevsky str., Kaliningrad, Russian Federation 236041; Phone +7(916)3657920; e-mail: getinfo911@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>

Дата поступления: 23.06.2023

Дата рецензирования: 12.12.2023

Принято к публикации: 26.03.2024

Received 23 June 2023

Revision Received 12 December 2023

Accepted 26 March 2024