

# Žarnyno mikroorganizmų įtaka jungties nesandarumui po storosios žarnos operacijų

## Justina Rugieniūtė

Medicinos fakultetas, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Kaunas, Lietuva  
Faculty of Medicine, Medical Academy of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania  
El. paštas [justrugi@gmail.com](mailto:justrugi@gmail.com)

## Matas Pažusis

Medicinos fakultetas, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Kaunas, Lietuva  
Faculty of Medicine, Medical Academy of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania  
El. paštas [ppazusis@gmail.com](mailto:ppazusis@gmail.com)

## Aistė Mačiulaitytė

Medicinos fakultetas, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Kaunas, Lietuva  
Faculty of Medicine, Medical Academy of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania  
El. paštas [aiste.maciulaityte@stud.lsmu.lt](mailto:aiste.maciulaityte@stud.lsmu.lt)

## Karolis Černauskis

Chirurgijos klinika, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Kaunas, Lietuva  
Clinic of Surgery, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Kaunas, Lithuania  
El. paštas [cernauskiskarolis@gmail.com](mailto:cernauskiskarolis@gmail.com)

## Žilvinas Saladžinskas

Chirurgijos klinika, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Kaunas, Lietuva  
Clinic of Surgery, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Kaunas, Lithuania  
El. paštas [zsaladzinskas@gmail.com](mailto:zsaladzinskas@gmail.com)

**Santrauka.** *Įžanga.* Po rezekcinių storosios žarnos operacijų, kai formuojama jungtis, viena iš dažniausių ir pavojingiausių artimojo pooperacinio laikotarpio komplikacijų yra žarnų jungties nesandarumas (dažnis – 1–24 proc.), todėl labai svarbu įvertinti veiksnius, galinčius lemti šios komplikacijos vystymąsi. Vienas iš etiologinių veiksnių šiai komplikacijai išsivystyti yra žarnyno mikrobiota. Pastaraisiais metais jai skiriama vis daugiau dėmesio, tačiau vis dar trūksta išsamių klinikinių tyrimų apie žarnyno mikrobiotos įtaką pooperaciniam žarnų jungties nesandarumui. *Tikslas.* Įvertinti žarnyno mikroorganizmų įtaką jungčių nesandarumui po planinių žarnų operacijų. *Metodika.* Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikos (LSMUL KK) Chirurgijos klinikoje atliktas perspektyvusis tyrimas. Atrinkti pacientai, kuriems atliktos storosios žarnos operacijos: dešinioji hemikolektomija, kairioji hemikolektomija, riestinės žarnos rezekcija ir ileostomos uždarymas. Tyrimo dalyviams, prieš atkuriant žarnyno vientisumą, paimti žarnos gleivinės biopsijos, jie išsiųsti mikrobiologiniams tyrimams ir antibiotikogramai atlikti. Pacientai stebėti ir po operacijos, vertintas jungties nesandarumas. *Rezultatai.* Didžioji dalis pacientų stacionarizuoti ir operuoti dėl storosios žarnos vėžio (46 pacientai, 92,0 %). Devyniolikai pacientų (38,0 %) išauginta viena bakterija, dviem pacientams (24,0 %) – dvi, penkiems (10,0 %) – trys, vienam (2,0 %) – keturios skirtingos bakterijos. Didžiojoje dalyje išaugintų pasėlių rasta *E. coli* bakterija (30 pacientų, 60,0 %), dvylikai pacientų (24,0 %) – *Enterococcus spp.*, 4 (8,0 %) – *Bacteroides spp.*, dviem (4,0 %) – *Klebsiella oxytoca*, dviem (4,0 %) – Beta hemolitinis streptokokas. Vienam pacientui (2,0 %) išauginta: *Citrobacter fundii*, *Citrobacter brakii*, *Parabacteroides distansis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae daacea*. Ankstyvasis jungties nesandarumas nustatytas dviem atvejais (4,0 %). *Išvados.* Dažniausiai nustatyta *E. coli* bakterija. Dėl nedidelės tyrimo apimties negalima numatyti tolesnių tendencijų, tačiau mikroorganizmai, skatinantys smulkiųjų kraujagyslių trombozę, gali būti vienas iš veiksnių, lemiančių jungties nesandarumą.

**Reikšminiai žodžiai:** jungties nesandarumas, mikrobiota, kolorektalinė chirurgija.

Received: 2020/04/06. Accepted: 2020/05/04.

Copyright © 2020 Justina Rugieniūtė, Matas Pažusis, Aistė Mačiulaitytė, Karolis Černauskis, Žilvinas Saladžinskas. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## Influence of Intestinal Microorganisms on Anastomotic Leakage after Colorectal Surgery

**Abstract.** *Introduction.* One of the most common and serious complications of near-postoperative surgery after colon resection with anastomosis is intestinal leakage with a frequency of 1 to 24%. Therefore, it is very important to evaluate the factors that may determine the development of this complication. One of the etiological factors behind the development of this complication is the intestinal microbiota, which is playing an increasingly important role in this process. Nevertheless, there is still a lack of comprehensive clinical evidence on the influence of the intestinal microbiota on postoperative complications such as anastomotic leakage. *Purpose.* To evaluate the influence of intestinal microorganisms on anastomotic leakage after elective intestines surgery. *Methods.* A prospective study was performed at the Lithuanian University of Health Sciences Hospital, Kaunas Clinics, Clinic of Surgery. There were included patients who underwent colon surgery (right hemicolectomy, left hemicolectomy, sigmoid resection and closure of ileostomy). Intestinal mucosal biopsy performed before restoring intestinal integrity and sent for microbiological and antibiotic examination. Patients were also observed postoperatively for anastomotic leakage. *Results.* The majority of patients were treated for colon cancer – 46 (92.0%). In 19 patients crop (38.0%) grown one microorganism, in 12 (24.0%) – 2 microorganisms, in 5 (10.0%) – 3 microorganisms, in 1 (2.0%) – 4 types of bacteria. In the most of the crops were observed growth by *E. coli* – 30 (60.0%), *Enterococcus spp.* – 12 (24.0%), *Bacteroides spp.* – 4 (8.0%), *Klebsiella oxytoca* – 2 (4.0%), Beta hemolytic streptococcus – 2 (4.0%) patients. *Citrobacter fundii*, *Citrobacter brakii*, *Parabacteroides distasonis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae daacea* grew only in 1 (2.0%) patients crop. Postoperative anastomotic leakage diagnosed in 2 (4.0%) patients. *Conclusions.* The major microorganisms that grown were *E. coli*. Due to the small sample, tendency can not be predicted, but microorganisms that promote small blood vessels thrombosis may be one of the factors that cause anastomotic leakage.

**Key words:** anastomotic leakage, microbiota, colorectal surgery.

## Įvadas

Nuo XX a. pabaigos, siekiant sumažinti artimojo pooperacinio laikotarpio komplikacijų riziką, atvirąsias storosios žarnos operacijas, esant galimybei, vis dažniau keičia laparoskopinės operacijos. Pasirenkamos kiek įmanoma mažiau audinius traumuojančios procedūros, o, geriau suvokus komplikacijų pavojų, skiriama vis daugiau dėmesio prevencijai: stengiamasi kuo efektyviau vengti komplikacijų, tinkamai nustatyti ir gydyti priežastinius veiksnius [1].

Storosios žarnos operacijų dažniausiai atliekama dėl storosios žarnos vėžio (antras pagal dažnį onkologinis susirgimas Lietuvoje), žarnyno nepraeinamumo ar storosios žarnos sužeidimo. Remiantis penkerių metų Higienos instituto duomenimis, galima teigti, jog storosios žarnos operacijų skaičius Lietuvoje statistiškai reikšmingai nemažėja. 2014 m. Lietuvoje atliktos 4 405 storosios žarnos operacijos, 2015 m. – 5 203, 2016 m. – 4 956, 2017 m. – 5 162, 2018 m. – 4 911 operacijų [2]. Šios operacijos, palyginti su kitais bendrosios chirurgijos porūšiais, siejamos su didesne sergamumu, mirtingumu ir pooperacinių komplikacijų rizika [3].

Net trečdalis pacientų po storosios žarnos procedūrų susiduria su pooperacinėmis komplikacijomis [3]. Įrodyta, jog šiems pacientams kyla didesnė mirtingumo rizika, išauga papildomų komplikacijų tikimybė, blogėja gydymo išėitys ir gyvenimo kokybė [4]. Kaip vieną pavojingiausių artimojo pooperacinio laikotarpio komplikacijų galima išskirti žarnų jungties nesandarumą [4], todėl ypač svarbu įvertinti veiksnius, galinčius lemti šios komplikacijos vystymąsi. Šie veiksniai skirstomi į dvi grupes: 1) veiksniai, susiję su pacientu, ir 2) operaciniai veiksniai, t. y. operacijos technikos parinkimas, chirurgo patirtis, priemonės, naudojamos operacijos metu, ir mikrobiota. Analizuojant žarnų jungties nesandarumą, mikrobiotai skiriama vis daugiau dėmesio [5]. Jau keletą dešimtmečių manoma, kad mikroorganizmai yra vienas iš svarbiausių žarnų jungties nesandarumo patogenezės veiksnių [6]. Kyla įtarimų, kad žarnyno mikroflora jungties vietoje daro neigiamą įtaką gijimo procesui [7].

Pirmieji eksperimentiniai ir klininiai tyrimai atlikti ieškant sąsajų tarp komplikacijos atsiradimo ir kolagenazės išskiriančių žarnyno mikroorganizmų: *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterococcus faecalis* [8–9]. Yra duomenų, jog chirurgiškai sužalotų audinių išskiriamos medžiagos gali sukelti intraluminalinių mikrobu fenotipo virsmą ir paversti juos patogenais, taip pat sukelti lokalią trombozę ir žarnos sienelės išemiją. Padidėjus kolagenazės gamybai ir aktyvinant šeimininko metaloproteinazės-9, gali vystytis žarnų jungties nesandarumas [5]. A. D. Olivas ir bendraautorių [10] atlikto tyrimo su žiurkėmis rezultatai parodė, jog spindulinė terapija ir operuojant pažeistų audinių išskirtos medžiagos sukelia *P. Aeruginosa* fenotipo pokytį, kuris lemia ne tik didesnę mikroorganizmų kontaminaciją ir aktyvesnę kolagenazių išskyrimą, bet ir jungties

nesandarumo riziką. Taip pat pastebėta, kad žarnų jungties nesandarumui tam tikrų mikroorganizmų šeimos yra reikšmingesnės negu kiti mikroorganizmai. Nustatyta, kad su žarnų jungties nesandarumu glaudžiai susijusi *Lachnospiraceae* ir *Bacteroidaceae* gausa ir maža mikrobų įvairovė. Galima daryti prielaidą, kad jei minėtų mikroorganizmų šeimos sudaro 60 proc. ar daugiau, prognozuotinas žarnų jungties nesandarumas [11]. Tyrimų, galinčių pagrįsti žarnų jungties nesandarumo ir žarnyno mikrobiotos sąsajas, nėra daug. Šiuo tiriamuoju darbu siekta įvertinti žarnyno mikroorganizmų įtaką jungties nesandarumui po planinių dešinėsios hemikolektomijos, kairiosios hemikolektomijos, riestinės žarnos rezekcijos ir ileostomos uždarymo operacijų.

## Metodai

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikos (LSMUL KK) Chirurgijos klinikoje atliktas perspektyvusis tyrimas. Atrinkti pacientai, kuriems nuo 2019-09-01 iki 2020-03-01 atliktos šios storosios žarnos operacijos: dešinioji hemikolektomija, kairioji hemikolektomija, riestinės žarnos rezekcija ir prevencinės ileostomos uždarymas. Pagrindiniai kriterijai sudarant imtį: pacientų amžius didesnis negu 18 m.; operuojant formuojama jungtis; operacijos atliktos planine tvarka. Atrinktiems tyrimo dalyviams, prieš atkuriant žarnyno vientisumą, paimti žarnos gleivinės biopatai, jie išsiųsti mikrobiologiniams tyrimams ir antibiotikogramai atlikti. Pacientai stebėti ir po operacijos, vertintas jungties nesandarumas.

Statistinė analizė atlikta naudojant *MS Excel 2010* ir *SPSS 25.0* programas. Kokybinių duomenų analizei taikytas chi ( $\chi^2$ ) kriterijus. Duomenys laikyti statistiškai reikšmingais, kai  $p < 0,05$ .

## Rezultatai

Į studiją įtraukta 50 pacientų: 22 (44,0 %) vyrai ir 28 (46,0 %) moterys. Didžioji dalis pacientų (46 pacientai, 92,0 %) stacionarizuoti ir operuoti dėl storosios žarnos vėžio, keturi pacientai (8,0 %) – dėl divertikuliozės. Devyniolikai pacientų (38,0 %) atliktos riestinės žarnos rezekcijos, vienuolikai (22,0 %) – dešinioji hemikolektomija, devyniems (18,0 %) – kairioji hemikolektomija, vienuolikai (22,0 %) – prevencinės ileostomos uždarymo operacija. Visais žarnos rezekcijos atvejais suformuota pirminė jungtis. Atliekant operaciją, paimta žarnos gleivinės audinio ir specialiose terpėse bandyta išauginti mikroorganizmus. Trylikos pacientų (26,0 %) pasėliuose mikroorganizmai neaugo. Devyniolikai pacientų (38,0 %) išauginta viena bakterija, dvylikai (24,0 %) – dvi, penkiems (10,0 %) – trys, vienam (2,0 %) – keturios skirtingos bakterijos. Didžiojoje dalyje pasėlių buvo rasta *E. coli* bakterija (30 pacientų, 60,0 %), dvylikai pacientų (24,0 %) – *Enterococcus spp.*, keturiems (8,0 %) – *Bacteroides spp.*, dviem (4,0 %) – *Klebsiella oxytoca*, dviem (4,0 %) – Beta hemolitinis streptokokas. Vienam pacientui (2,0 %) išauginta: *Citrobacter fundii*, *Citrobacter brakii*, *Parabacteroides distasonis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae daacea*.

48 pacientams (96,0 %) pooperacinė eiga buvo sklandi. Pooperacinių komplikacijų nustatyta dviem atvejais (4,0 %). Abiem pacientams diagnozuotas žarnos jungties nesandarumas. Iš pirmojo paciento pasėlio išskirta *E. coli*, jautri ampicilinui, iš antrojo – *Citrobacter fundii*, *Enterococcus spp.*, jautrūs imipenemui. Pacientams atliktos relaparatomijos. Antrasis pacientas mirė.

## Diskusija

Žarnų jungties nesandarumo komplikacija po rezekcinių storosios žarnos operacijų, kai formuojama jungtis, išlieka viena dažniausių ir pavojingiausių. Veiksniai šiai komplikacijai išsivystyti vis dar nepakankamai ištirti. Suvokus, kad chirurgiškai sužalotų audinių išskirtos medžiagos gali sukelti žarnyne esančių mikroorganizmų fenotipo pokytį ir virsmą patogenais, ši teorija pradėta plėtoti klinikiniais tyrimais.

Mūsų tirtuose pasėliuose dažniausiai išaugo *E. coli* bakterija (17 pacientų, 62,69 %) ir *Enterococcus spp.* (7 pacientams, 25,93 %). Viename iš anksčiau atliktų tyrimų nustatyta, kad su žarnų jungties nesandarumu

komplikacija glaudžiai susijusi maža mikroorganizmų įvairovė [12]. Tai patvirtino ir mūsų atlikto tyrimo rezultatai. Žarnų jungties nesandarumo komplikacija išsivystė dviem pacientams: iš vieno paciento pasėlio išskirta *E. coli*, jautri ampicilinui, iš kito – *Citobacter fundii* ir *Enterococcus spp.*, jautrios imipenemui. Minėtinai, kad J. B. van Praagh'o ir bendraautorijų [12] atliktame tyrime, pacientų, kuriems išsivystė žarnų jungties nesandarumas, pasėliuose buvo rasta kitų mikroorganizmų – *Lachnospiraceae* ir *Bacteroidaceae* šeimų atstovų. S. Gaines ir bendraatoriai [13], atlikę tyrimą, nustatė, kad didžiausią įtaką komplikacijai išsivystyti turėjo *P. aeruginosa*, *E. faecalis* ir *Serratia marcescens*, galintys produkuoti kolagenazę ir sukelti audinių uždegimą [13]. Galima daryti prielaidą, kad aptartų tyrimų rezultatų skirtumus galėjo lemti maža tyrimo apimtis.

## Išvados

Tiriamųjų pasėliuose dažniausiai išauginta *E. coli* bakterija. Anastomozės nesandarumas nustatytas tik dviem pacientams, kurių pasėliuose išaugo *E. coli*, *Citrobacter fundii*, *Enterococcus spp.* Dėl nedidelės tyrimo apimties negalima numatyti tolesnių tendencijų, tačiau mikroorganizmai, skatinantys smulkiųjų kraujagyslių trombozę, gali būti vienas iš veiksnių, lemiančių ankstyvą pooperacinį jungties nesandarumą.

## Literatūra

1. Tebala GD. History of colorectal surgery: A comprehensive historical review from the ancient Egyptians to the surgical robot. *International Journal of Colorectal Disease* 2015; 30(6): 723–748.
2. Higienos institutas. Available at: <[https://stat.hi.lt/default.aspx?report\\_id=147](https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=147)>. Accessed: 24 December 2019.
3. Tevis SE, Kennedy GD. Postoperative Complications: Looking Forward to a Safer Future. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016; 29(3): 246–252.
4. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, Dixon E, Buie WD. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg*. 2010; 251(5): 807–818.
5. Sciuto A, Merola G, De Palma GD, Sodo M, Pirozzi F, Bracale UM, Bracale U. Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World Journal of Gastroenterology* 2018; 24(21): 2247–2260.
6. Schardey HM, Rogers S, Schopf SK, von Ahnen T, Wirth U. Are gut bacteria associated with the development of anastomotic leaks? *Coloproctology* 2017; 39(2): 94–100.
7. Shogan BD, Carlisle EM, Alverdy JC, Umanskiy K. Do we really know why colorectal anastomoses leak? *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2013; 17(9): 1698–1707.
8. Hyoju SK, Klabbbers RE, Aaron M, Krezalek MA, Zaborin A, Wiegerinck M, Hyman NH, Zaborina O, Van Goor H, Alverdy JC. Oral Polyphosphate Suppresses Bacterial Collagenase Production and Prevents Anastomotic Leak Due to *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Annals of Surgery* 2018; 267(6): 1112–1118.
9. Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, Zaborin A, Lax S, Bethel C, Ward M, Muldoon JP, Singer M, An G, Umanskiy K, Konda V, Shakhsheer 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.
10. Olivas AD, Shogan BD, Valuckaite V, Zaborin A, Belogortseva N, Musch M, Meyer F, Trimble WL, An G, Gilbert J, Zaborina O, Alverdy JC. Intestinal tissues induce an SNP mutation in *Pseudomonas aeruginosa* that enhances its virulence: possible role in anastomotic leak. *PLoS One* 2012; 7(8): e44326.
11. van Praagh JB, de Goffau MC, Bakker IS, van Goor H, Harmsen HJM, Olinga P, Havenga K. Mucus Microbiome of Anastomotic Tissue During Surgery Has Predictive Value for Colorectal Anastomotic Leakage. *Ann Surg*. 2019; 269(5): 911–916.
12. van Praagh JB, de Goffau MC, Bakker IS, Harmsen HJ, Olinga P, Havenga K. Intestinal microbiota and anastomotic leakage of stapled colorectal anastomoses: a pilot study. *Surg Endosc*. 2016; 30(6): 2259–2265.
13. Gaines S, Shao C, Hyman N, Alverdy JC. Gut microbiome influences on anastomotic leak and recurrence rates following colorectal cancer surgery. *British Journal of Surgery* 2018; 105(2): e131–e141.