

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Skrandžio vėžio chirurginio gydymo įtaka žarnų mikrobiomai: literatūros apžvalga**

**Gastrectomy impact on gut microbiome in gastric cancer patients: literature review**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: Tadas Liutkus VI kursas, 9 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos katedra**

Darbo vadovas

Asist. dr. Augustinas Baušys  
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Arvydas Laurinavičius  
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-16

Studento elektroninio pašto adresas: [tadas.liutkus@mf.stud.vu.lt](mailto:tadas.liutkus@mf.stud.vu.lt)

## TURINYS

1. SANTRAUKA.....	2
2. SUMMARY.....	3
3. ĮVADAS.....	4
4. METODAI.....	6
5. REZULTATAI .....	7
5.1 Sveikų asmenų virškinamojo trakto mikrobiota .....	7
5.2 <i>H.pylori</i> įtaka skrandžio mikrobiotos pokyčiams .....	8
5.3 Sergančiųjų skrandžio vėžiu mikrobiota.....	8
5.4 Skrandžio vėžio chirurginio gydymo įtaka žarnų mikrobiotai .....	9
5.4.1 Padidėjusios deguonies koncentracijos VT įtaka žarnų mikrobiotai.....	10
5.4.2 Skrandžio pH padidėjimo įtaka žarnų mikrobiotai.....	10
5.4.3 Tulžies rūgščių apykaitos pokyčių įtaka žarnų mikrobiotai .....	10
5.5 Pooperacinės komplikacijos ir žarnyno mikrobiota.....	11
5.5.1 Perioperaciniai neurokognityviniai sutrikimai .....	12
5.5.2 Chirurginės vietos infekcijos .....	13
5.5.3 Anastomozės nesandarumas.....	13
5.5.4 Pooperacinės sąaugos.....	15
5.5.5 Pooperacinis ileus .....	15
5.6 Probiotikų, prebiotikų ir sinbiotikų reikšmė pilvo organų chirurgijoje .....	15
5.7 Mitybos reikšmė.....	16
6. REZULTATŲ APTARIMAS.....	17
7. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS.....	19
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	20

## 1. SANTRAUKA

Skrandžio vėžys yra 5-ta dažniausia onkologinė liga pasaulyje ir 3-ia dažniausia mirties nuo vėžio priežastis. Chirurginis gydymas išlieka vieninteliu, visiško pasveikimo leidžiančiu tikėtis, gydymo metodu. Skrandžio vėžiui būdinga sudėtinga chirurgija su rekonstrukcija, stipriai keičianti virškinamojo trakto struktūrą. Chirurgijos nulemti virškinamojo trakto anatominiai, fiziologiniai ir terpės pokyčiai lemia disbiozės virškinamajame trakte vystimąsi. Tobulėjant mikroorganizmų tyrimo metodams, šiandien mikrobiota pažįstama vis plačiau ir daugėja įrodymų, kad ji dalyvauja įvairių sveikatos sutrikimų patogenezėje. Vis dėlto tai yra dar naujas tyrimų laukas ir mikrobiotos vaidmuo ligose ir sveikatoje nėra iki galo pažintas. Šis darbas atliktas siekiant apibendrinti šiandienines mokslo žinias apie skrandžio vėžio chirurgijos lemtus virškinamojo trakto mikrobiotos pokyčius, bei žarnų mikrobiotos reikšmę pooperacinių komplikacijų patogenezėje. Literatūros apžvalga atlikta PubMed duomenų bazėje, kur atrinkti 2017-2023 m. publikuoti straipsniai. Apžvelgti klinikiniai ir eksperimentiniai *in Vivo* tyrimai. Šiandieniniai įrodymai apžvelgti ir pateikti tyrimo rezultatuose. Skrandžio vėžio chirurgija keičia virškinamojo trakto mikrobiotą dėl to, jog intervencijos pasekoje virškinamajame trakte daugėja deguonies, didėja terpės pH, kinta tulžies rūgščių metabolizmas. Chirurgijos nulemta disbiozė gali būti susijusi su didesniu infekcinių komplikacijų (chirurginės vietos infekcijų, anastomozės nesandarumo, pooperacinio ileuso) dažniu. Virškinamojo trakto mikrobiota yra potencialus terapinis taikynys, siekiant pagerinti virškinamojo trakto chirurginius onkologijos gydymo rezultatus. Ji gali būti moduluojama veikiant priobiotikais, prebiotikais, sinbiotikais, dieta. Vis dėlto iki tol, kol žarnų mikrobiotos valdymas galės būti rutininio klinikinio darbo dalis reikalingi papildomi tyrimai, kurie leistų geriau suprasti mikroorganizmų vaidmenį pooperacinių komplikacijų patogenezėje bei klinikiniai tyrimai, kurie patvirtintų mikrobiotą keičiančių preparatų ar intervencijų efektyvumą.

**Raktažodžiai:** „Chirurgija“, „Mikrobiota“, „Skrandis“, „Žarnynas“, „Komplikacijos“, „Prebiotikai“, „Probiotikai“, „Sinbiotikai“, „Mityba“

## 2. SUMMARY

Gastric cancer is the 5th most common cancer worldwide and the 3rd most common cause of cancer-related death. Surgery remains the only potentially curative treatment option. Gastric cancer surgery results in significant changes of the gastrointestinal tract's anatomy, physiology and microenvironment which alter local microbiota. Recent technological advancement allowed researchers to link dysbiosis with pathogenesis of various diseases, however the mechanisms behind it are not fully understood yet. This work was carried out to summarise current scientific knowledge on the gastric cancer surgery's effect on gut microbiota and how the induced dysbiosis affect postoperative complications. The literature review was performed in the PubMed database, where articles published between 2017 and 2023 were selected. Clinical trials and experimental in Vivo studies were reviewed. Current evidence was reviewed and presented in the study results. Gastric cancer surgery alters the gastrointestinal microbiota by increasing the levels of oxygen, pH and primary bile acids in the gastrointestinal tract. Surgical dysbiosis may be associated with a higher incidence of infectious complications (surgical site infections, anastomotic leakage, post-operative ileus). The gastrointestinal microbiota is a potential therapeutic target to improve the outcomes of abdominal surgery patients. It can be modulated by probiotics, prebiotics, synbiotics and diet. However, before the management of the gut microbiota can be part of routine clinical practice, additional research is needed to gain a deeper understanding of the role of microorganisms in the pathogenesis of post-operative complications and clinical trials to confirm the efficacy of microbiota-modifying agents or interventions.

**Keywords:** „Surgery“, „Microbiota“, „Complications“, „Stomach“, „Gut“, „Prebiotics“, „Probiotics“, „Synbiotics“, „Feeding“

### 3. ĮVADAS

Nepaisant to, kad pastaruosius kelis dešimtmečius sergamumas skrandžio vėžiu Vakarų Europoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose mažėja, ši liga išlieka aktualia onkologijos problema. Skrandžio vėžiu 2020 m. susirgo daugiau kaip 1-as milijonas žmonių, o nuo šios ligos mirė 768-i tūkstančiai žmonių, todėl skrandžio vėžys yra 5-ta dažniausia onkologinė liga pasaulyje ir 3-ia dažniausia mirties nuo vėžio priežastis. Rytų Europos regionui priklausanti Lietuva kartu su Šiaurės Rytų Azijos ir Pietų ir Vidurio Amerikos regionais priskiriami didelio sergamumo šalims (1). Skrandžio vėžio kaip ir kitos onkologinės patologijos gydymo būdo pasirinkimas priklauso nuo keleto aspektų: ligos stadijos, naviko histologinio tipo, paciento bendrosios būklės ir kt. Šiuolaikinis skrandžio vėžio gydymas beveik visuomet yra kompleksinis, kombinuojant sisteminį gydymą ar (ir) spindulinį gydymą bei chirurgiją. Vis dėlto chirurginis gydymas išlieka kritiškai svarbus, nes tik radikali operacija gali leisti tikėtis pacientui visiškai pasveikti (2). Operacinio gydymo apimtį nulemia naviko lokalizacija. Atsižvelgiant į ją atliekama subtotalinė skrandžio rezekcija, gastrektomija ar stemplės rezekcija kartu su adekvačia limfonodektomija. Esant ankstyvam skrandžio vėžiui, kuris lokalizuojasi tik gleivinėje (T1a) gali būti taikoma endoskopinė gleivinės rezekcija arba endoskopinė pogleivinė disekcija (3). Skrandžio vėžio chirurginis gydymas yra invazyvi intervencija, keičianti virškinamojo trakto (VT) anatomiją, fiziologiją bei tame trakte gyvenančių mikroorganizmų – mikrobiotos fizinės aplinkos charakteristikas, todėl neabejotinai daro įtaką mikrobiotos sudėčiai.

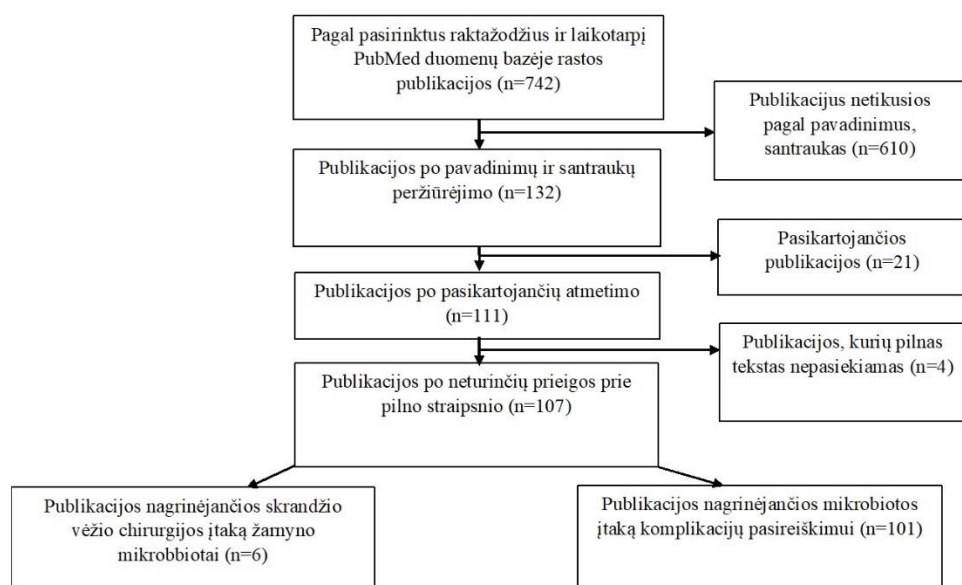
Mokslo progresas ir nauji technologiniai laimėjimai leido geriau pažinti žmogaus mikrobiomą, pvz. Pasitelkiant 16S rRNR sekoskaitos metodą. Šiandien jau yra žinoma, kad normaliai žmogaus mikrobiotai yra būdinga: gausi mikroorganizmų įvairovė, jų atsparumas organizmo vidinės terpės svyravimams, o esant ypatingai ryškiam aplinkos pokyčiui gebėjimas prisitaikyti. Disbiozė apibrėžiama mikroorganizmų gausos ir įvairovės pokyčiu lyginant su įprasta individualiam organizmui norma (4). Skrandžio mikroiota turi neabejotiną ir gerai žinomą reikšmę skrandžio vėžio patogenezėje. Visuotinai žinoma, kad persistuojanti *Helicobacter pylori* bakterija stimuliuoja uždegiminius procesus, sukelia achlorhidriją, epitelio atrofiją ir displaziją – suteikia pamatą onkologinio proceso pradžiai ir vystimuisi. Taip pat žinoma, kad sergančiųjų skrandžio vėžiu skrandžio ir žarnų mikrobiota reikšmingai skiriasi lyginant su sveikais asmenimis ar sergančiais priešvėžinėmis skrandžio ligomis (gastritu, gleivinės atrofija, gleivinės metaplazija, peptinėmis opomis). Sergant skrandžio vėžiu mikrobiotos pokyčiai vyksta dviem kryptimis: 1) mažėja butiratą produkuojančių bakterijų, o 2) uždegiminius procesus skatinančių daugėja (5). Sergantiems skrandžio vėžiu būdingi ne tik skrandžio, bet ir žarnyno mikrobiotos pokyčiai, pasireiškiantys: didesniu *Shigella*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* genčių ir *H. pylori* kiekiu lyginant

su sveikais žmonėmis (6). Operacija dėl skrandžio vėžio taip pat turi reikšmingą poveikį žarnyno mikrobiotai. Šiems pokyčiams būdinga tai, jog žarnų mikrobiotos įvairovė ir gausa po operacijos padidėja (7). Mikrobiotos pokyčio priežastis chirurginio gydymo sąlygotas pH, deguonies koncentracijos ir tulžies rūgščių apykaitos virškinamajame trakte pokytis (8). Pooperaciniu laikotarpiu pacientam būdingi didesni *Bacteroidetes* tipo, *Fusobacteria* ir *Verrucomircrobia* klasių kiekiai, o *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* bakterijų tipų kiekiai sumažėja (9). Svarbu paminėti, kad žarnyno mikrobiotos pokytis priklauso nuo keleto faktorių: 1) Laiko praėjusio nuo operacijos iki mikrobiotos ištyrimo; 2) Pirminės mikrobiotos sudėties ypatumų, nulemtų išorinių (didelę reikšmę turi šalies, kurioje atliekamas tyrimas geografinės ypatybės) ir vidinių (individualūs mitybos ypatumai, gretutinės ligos) veiksnių (9,10). Chirurgijos ir mikrobiotos ryšys glaudus ir abipusis, mat ne tik chirurgija daro įtaką mikrobiotos kompozicijai, bet ir pati mikrobiota keičia chirurginio gydymo išėtis veikdama pooperacinį paciento sveikimą ir darydama įtaką pooperacinių komplikacijų dažniui. Žarnyno mikrobiotos įvairovės sumažėjimas, nulemtas operacinio gydymo sukkelto streso, profilaktinio antibakterinio gydymo, anestezijoje naudojamų opioidų, galimai sąlygoja dažnesnes chirurginės žaizdos infekcijas, anastomozių nesandarumą ir ileusą (11,12). Daugėjant mokslo žinių apie mikrobiotos, skrandžio vėžio ir jo gydymo rezultatų ryšį šio darbo tikslas buvo apžvelgti ir apibendrinti šiandieninius įrodymus.

**Tikslas:** apžvelgti ir apibendrinti šiandieninius įrodymus apie skrandžio vėžio chirurginio gydymo įtaką žarnyno mikrobiotai ir žarnyno mikrobiotos įtaką pooperacinėms komplikacijoms.

#### 4. METODAI

Nuo 2022 m. liepos mėn. iki 2023m. balandžio mėn. atlikta straipsnių aprašančių: 1) žarnyno mikrobiotos pokyčius nulemtus skrandžio vėžio chirurginio gydymo ir 2) žarnyno mikrobiotos įtakos pooperaciniams komplikacijoms paiešką elektroninėje sistemoje PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Straipsnių paieška atlikta naudojant raktažodžius: „Gastric cancer surgery and/or gut microbiota“, „Gastrointestinal surgery and/or complications and/or gut microbiota“, „Anastomotic leak and/or gut microbiota“, „Post operative ileus and/or gut microbiota“, „Surgical site infection and/or gut microbiota“, „Post operative adhesions and/or gut microbiota“. Ieškota straipsnių publikuotų 2017-2023 metų laikotarpyje. Identifikuoti klinikiniai tyrimai bei eksperimentiniai *in vivo* modeliai. Atlikus pirminę paiešką rasti 742 straipsniai, iš kurių perskaičius pavadinimus ir santraukas atrinkti 132 straipsniai. Atmetus pasikartojančius straipsnius ir straipsnius, kurių pilno teksto nebuvo įmanoma pasiekti liko 107 straipsniai, iš kurių 6 aprašantys chirurgijos įtaką mikrobiotai ir 101 aprašantys žarnyno mikrobiotos ir abdominalinės chirurgijos komplikacijų sąsajas (Paveikslėlis 1). Šiose publikacijose pateikiamos reikšmingiausios mokslo žinios apibendrintos tyrimo rezultatuose.



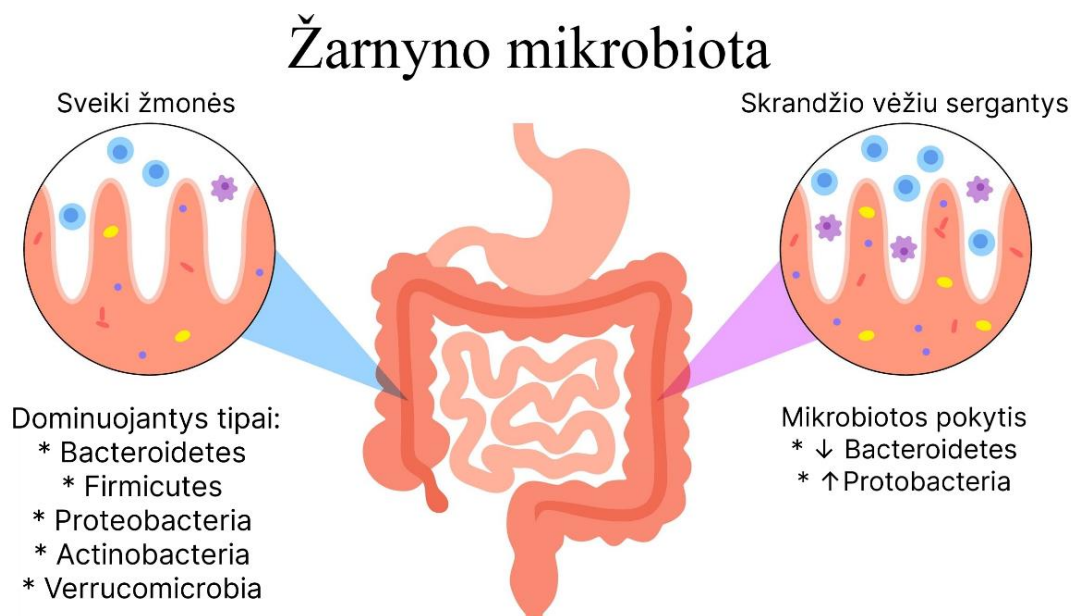
**Paveikslėlis 1.** Tyrimo metu atliktos literatūros apžvalgos schema.

## 5. REZULTATAI

### 5.1 Sveikų asmenų virškinamojo trakto mikrobiota

Žmogaus mikrobiotą sudaro apie 100-as trilijonų mikroorganizmų, kurių didžioji dauguma aptinkama terminalinėje plonosios žarnos dalyje ir storojoje žarnoje. Mikrobiotą sudaro įvairūs mikroorganizmai - bakterijos, grybai, virusai ir pirmuonys. Gausiausi atstovai – bakterijos, tarp kurių dominuoja *Firmicutes* ir *Bacteroidetes* tipai. VT mikrobiota atlieka daug ir įvairių funkcijų, tokių kaip: kompleksinių polisacharidų skaidymas, trumpos grandinės riebalų rūgščių (butirato, acetato ir propionato), nepakeičiamų amino rūgščių ir vitaminų sintezė, imuninės sistemos moduliavimas. Sveikai žarnyno mikrobiotai būdinga obligatinių anaerobų *Firmicutes* ir *Bacteroidetes* tipų dominavimas, stabdantis fakultatyvinių aerobų ir patogeninių bakterijų dauginimąsi (Paveikslėlis 2).

Įprasto žarnų mikrobiotos balanso sutrikimas vadinamas disbioze. Disbiozei gali būti būdinga patogeninių bakterijų išsivyravimas, naudingųjų bakterijų kiekio ir įvairovės sumažėjimas. Mikrobiotos kokybinė ir kiekybinė sudėtis labai varijuoja, priklausomai nuo individų veikiančių vidinių ir išorinių aplinkos veiksnių. Ryškią įtaką turi dieta bei kai kurie vartojami vaistai (pvz. antibiotikai, protonų siurblio inhibitoriai ir kiti). Kadangi kiekvieno individo VT mikrobiota yra labai individuali, siekiant patikimai įvertinti ligų ir gydymo sukeltus mikrobiotos pokyčius būtina žinoti pradinę mikrobiotos sudėtį (13).



**Paveikslėlis 2.** Sveikų asmenų ir skrandžio vėžiu sergančių asmenų žarnų mikrobiota.



## 5.2 *H.pylori* įtaka skrandžio mikrobiotos pokyčiams

*Helicobacter Pylori* patogeninė mikroaerofilinė bakterija, įtraukta į Pasaulio Sveikatos Organizacijos (PSO) pirmos klasės kancerogenų sąrašą, yra vienas iš svarbiausių skrandžio vėžio rizikos veiksnių (14). Svarbu žinoti, kad *H.Pylori* ne tik dalyvauja kancerogenezės procese, bet ir veikia skrandžio mikrobiotą. Ankstesniuose tyrimuose nustatyta, kad asmenų, kolonizuotų *H.Pylori* bakterija, skrandyje aptinkama daugiau *Proteobacteria*, *Acidobacteria* tipo ir *Helicobacter* genties bakterijų bei mažiau *Actinomyces* genties, *Bacteroidetes* skyriaus bakterijų (15). Su *H.Pylori* sietina skrandžio disbiozė yra grįžtama, sėkmingai eradikavus bakteriją atsistato mikrobiotos turtingumas ir tolygumas bei 75 % sumažėja skrandžio vėžio rizika (16). *H.Pylori* sąlygotos skrandžio mikrobiotos disbiozės reikšmė išlieka mažai žinoma.

## 5.3 Sergančiųjų skrandžio vėžiu mikrobiota

### 5.3.1 Skrandžio mikrobiota

Dauguma atliktų tyrimų pastebi, jog sergantiems skrandžio vėžiu būdingas skrandžio mikrobiotos turtingumo ir įvairovės parametrų sumažėjimas (17). Taip pat žinoma, kad skiriasi skrandžio mikrobiota tarp asmenų sergančių proksimalinės ir distalinės dalies skrandžio vėžiu. Skrandžio proksimalinės dalies navikam būdinga sumažėjusi mikrobiotos įvairovė bei *Proteobacteria* tipo bakterijų gausumo padidėjimas (*H. Pylori* sąskaita), o sergantiems distalinės dalies vėžiu tokie pakitimai nebūdingi (18). Dėl šiai ligai tipingos disbiozės, ieškoma būdų kaip ją būtų galima panaudoti ankstyvajai ligos diagnostikai. Deja, šiandiena dar nepavyksta identifikuoti unikalių bakterijų ar jų rinkinio, kuris leistų patikimai diagnozuoti skrandyje vykstantį kancerogenezės procesą (17).

### 5.3.2 Žarnyno mikrobiota

Sergantiems skrandžio vėžiu būdingi tipingi žarnų mikrobiotos pokyčiai ypač *Escherichia*, *Clostridium*, *Veillonella* ir *Streptococcus* genčių. Pastebima, kad šia liga sergančiųjų pacientų žarnyne padaugėja *Veillonella* genties atstovų (9). Taip pat sergantiems skrandžio vėžiu gali būti būdinga *Enterobacteriaceae* šeimos (*Escherichia–Shigella* ir *Klebsiella* genčių) ir butiratą produkuojančių bakterijų šeimų (*Lachnospiraceae* ir *Ruminococcaceae*) kiekio sumažėjimas. Tokie pokyčiai galėtų paaiškinti, kodėl sergantieji skrandžio vėžiu dažniau suseraga *Clostridium difficile* sukeltu kolitu bei kitomis infekcinėmis ligomis (5). Sergantiems išplitusiu skrandžio vėžiu

būdinga *Firmicutes* bakterijų tipo kiekio padidėjimas (19). Įdomu, jog panašus *Firmicutes* kiekio padidėjimas stebimas ir kolorektalinio vėžio progresavimo atveju (20).

Jau šiandien aišku, kad egzistuoja žarnyno mikrobiotos skirtumai tarp sveikos ir skrandžio vėžiu sergančios populiacijos. Šiandien identifiukuota grupė bakterijų, kurios būdingos sergantiesiems onkologiniu susirgimu. Deja skirtingi tyrimai identifiukuoja vis kitokius, specifinius žarnų mikrobiotos parašus būdingus būtent tai, konkrečiame tyrime, dalyvaujančiai populiacijai, o tiksliai tokie pat radiniai neatkartojami paskesniuose tyrimuose. Manoma, kad taip yra todėl, kad žarnų mikrobiota yra labai variabili, jai įtakos turi daug specifines populiacijas veikiančių išorinių veiksnių (mityba, vartojami vaistai, geografiniai ir kultūriniai skirtumai) (5). Dėl šių priežasčių šiandien vis dar negalima žarnų mikrobiotos tyrimo panaudoti kaip paprasto ir neinvazyvaus metodo skrandžio vėžiui diagnozuoti. Taip pat šiandien lieka neatsakytas svarbus priežastinio ryšio klausimas: Ar žarnyno disbiozė nulemia skrandžio vėžio išsivystymą, o gal disbiozė yra skrandžio vėžio pasekmė?

#### **5.4 Skrandžio vėžio chirurginio gydymo įtaka žarnų mikrobiotai**

Pacientams, kuriems atlikta operacija dėl skrandžio vėžio, būdinga žarnų mikrobiotos turtingumo ir įvairovės parametrų padidėjimas (7,21), taip pat stebimas sumažėjęs skirtingumo indeksas (35), rodantis didesnius rūšinius netolygumus. Operacijos lemti žarnų mikrobiotos pokyčiai priklauso nuo laiko po operacijos, būdinga, kad jie išryškėja tik vėlyvuju pooperaciniu laikotarpiu (8). Erawijantari ir bendraautorai tyrime nurodo, kad *Fusobacterium nucleatum* bakterijų rūšies pagausėjimas būdingas tik tiems pacientams, kuriems atlikta gastrektomija, o ne sveikiems asmenims ar tiems pacientams, kuriems atlikta skrandžio rezekcija (7). Tai įrodo, kad mikrobiotos pokyčiai priklauso ir nuo operacijos dėl skrandžio vėžio apimties. Vienokie pokyčiai būdingi pacientams, kuriems atlikta gastrektomija, kitokie, kuriems atlikta skrandžio rezekcija. Liang ir bendraautorai nurodo, kad po skrandžio rezekcijos stebimas ryškus *Verrucomicrobia* bakterijų tipo pagausėjimas, kurių didžiąją dalį savo ruožtu sudaro *Akkermansia* genties bakterijos (9). Tokie pokyčiai gali būti kliniškai reikšmingi, nes žarnų mikrobiotos metabolizmo produktas - trumpos grandinės riebalų rūgštys atlieka svarbią rolę žarnyno gleivinės vientisumo ir barjerinės funkcijos palaikyme (9). Todėl nėra netikėta, kad pacientų, kuriems atlikta skrandžio rezekcija kraujyje aptinkama statistiškai reikšmingai mažesnė valerato koncentracija bei stebima sumažėjusios koncentracijos tendencija vertinant kitas trumpos grandinės riebalų rūgštis. Skrandžio rezekcijos nulemtiems mikrobiotos pokyčiams turi įtakos ir pasirinktas VT rekonstrukcijos būdas (21). Po skrandžio rezekcijos VT vientisumą atkuriant *Roux-en-Y* būdu stebimi reikšmingi mikrobiotos

turtingumo ir įvairovės pokyčiai, kurie nebūdingi pacientams, kuriems VT atkuriamas *Billroth II* būdu (21).

Aukščiau nurodytų žarnyno mikrobiotos kitimų priežastis – rekonstrukcinės skrandžio vėžio chirurgijos sąlygotas virškinamojo trakto struktūrinis pokytis. Pakitusi anatomija lemia: padidėjusią deguonies koncentraciją skrandžio ir plonosios žarnos spindyje, žarnyno terpės pH pokyčius, pakitusią tulžies rūgščių koncentraciją, žarnyno peristaltikos, maisto tranzito laiko ir hormoninius pokyčius. Šių veiksnių įtaka žarnų mikrobiotai detaliau aptariama žemiau.

#### **5.4.1 Padidėjusios deguonies koncentracijos VT įtaka žarnų mikrobiotai**

Dėl padidėjusios deguonies koncentracijos virškinamajame trakte stebimas oralinės mikrobiotos translokacija ir įsitvirtinimas skrandyje ir žarnyno gleivinėje: stebimas aerobų genčių (*Streptococcus* ir *Enterococcus*) ir fakultatyvinių anaerobų genčių (*Escherichia*, *Enterobacter*, *Streptococcus* ir *Klebsiella* (21) ) turtingumo ir gausumo didėjimas.

#### **5.4.2 Skrandžio pH padidėjimo įtaka žarnų mikrobiotai**

Protonų siurblio inhibitorių vartojimas keičia skrandžio pH iš fiziologinio 2 iki 6, kai minimali baktericidinė pH reikšmė, užtikrinanti stiprų baktericidinį efektą yra 4. Panašus poveikis VT terpės rūgštingumui stebimas po skrandžio rezekcinių operacijų (22). Dėl sumažėjusio sekretinės skrandžio dalies ploto mažėja skrandžio sulčių sekrecija, todėl didėja VT pH. Tai lemia barjerinės ir baktericidinės skrandžio funkcijos silpnėjimą. Susidaro palankios sąlygos bakterijų translokacijai vykti bei joms išgyventi naujoje aplinkoje, t.y. tipiška burnoje aptinkamos bakterijos (*Streptococcus*, *Veillonella* ir *Prevotella* genčių) kolonizuoja distalinį VT (7). Tokie pokyčiai vadinami oralizacijos fenomenu.

#### **5.4.3 Tulžies rūgščių apykaitos pokyčių įtaka žarnų mikrobiotai**

Operacijos dėl skrandžio vėžio keičia VT anatomiją ir lemia tulžies rūgščių apykaitos pokyčius, lemiančius tulžies rūgštis metabolizuojančių bakterijų kiekio padidėjimą (7). Žarnyno mikrobiotos atstovai išskiria fermentus, kurių pagalba pirminės tulžies rūgštys konjuguojamos ir verčiamos į antrines. Minėtas bakterijų ekspresuojamas fermentas yra 7- $\alpha$ / $\beta$ -dehidroksilazė, kurio sintezė būdinga *Clostridium* ir *Eubacterium* specifinėms rūšims. Sveikų asmenų VT šios bakterijos gausiausiai aptinkamos storosios žarnos gleivinėje. Po gastrektomijos būdingas sąlyginis *Clostridium* ir *Eubacterium* genčių atstovų paplitimo padidėjimas. Manoma, kad todėl didėja kai kurių antrinių tulžies rūgščių (deoksicholinės) koncentracija. Yra žinoma, kad *F. Nucleatum*, *A.*

*Parvulum*, deoksicholinės rūgšties ir šakotų grandinių aminorūgščių kiekio padidėjimas gali būti siejamas su didesne storosios žarnos vėžio rizika. Todėl nestebina, kad storosios žarnos vėžio rizika dėl skrandžio vėžio operuotų asmenų grupėje yra didesnė nei bendrojoje populiacijoje. Šiandienos mokslo įrodymai leidžia manyti, kad šis fenomenas gali būti lemtas būtent skrandžio vėžio operacijos sukeltos disbiozės (7).

### 5.5 Pooperacinės komplikacijos ir žarnyno mikrobiota

Iki pusės visų, dėl skrandžio vėžio operuojamų pacientų, patiria vienokių ar kitokių pooperacinių komplikacijų ankstyvuojamu laikotarpiu, o ši dalis dar labiau išauga, jei skaičiuojamos ir vėlyvojo laikotarpio komplikacijos (23). Dažniausios komplikacijos: įvairios lokalizacijos infekcijos, kraujavimas, trombozinės komplikacijos, anastomozės nesandarumas, o vėlyvuojamu laikotarpiu papildomas komplikacijas gali sukelti pooperacinės sąaugos (24) (Lentelė nr. 1). Žinoma daug rizikos veiksnių, susijusių su didesniu pooperacinių komplikacijų dažniu, tačiau daugumos šių komplikacijų patogenezė išlieka ne visai aiški. Pastaruoju metu itin susidomėta VT mikrobiotos vaidmeniu komplikacijų patogenezėje (25). Žinoma, kad didelės apimties onkologinės chirurgijos operacijos lemia reikšmingus pokyčius VT dėl prieš operaciją taikomo žarnyno paruošimo, antibiotikoprofilaktikos, anestezijoje naudojamų medikamentų, chirurginės traumos sukeliama sisteminio uždegimo ir chirurgijos sąlygojamų struktūrinių VT pokyčių. Šie mikrobiotos pokyčiai dar vadinami chirurgine ar chirurgijos sukelta disbioze. Žemiau aptarsime šiuolaikinius įrodymus apie tokios disbiozės reikšmę pooperacinių komplikacijų patogenezėje.

**Lentelė 1.** Dažniausios komplikacijos po operacijų dėl pilvo organų onkologinių ligų.

	Komplikacijos pavadinimas	Dažnis
1.	Anastomozės nesandarumas	2,1 – 14,6 % (26)
2.	Pooperacinis ileus	10-27 % (27)
3.	Pooperacinės sąaugos	79–93 % (28)
4.	Chirurginės vietos infekcija	5-27 % (29)
5.	Pooperacinis pykinimas ir vėmimas	30-80 % (30)
6.	Pooperacinė anemija	39,5 % (31)
7.	Pooperacinis karščiavimas	13-39 % (32)
8.	Pooperacinis deliras	10-60 % (33)
9.	Pooperacinis neurokognityvinis sutrikimas	5-55 % (34)
10.	Uždeltas neurokognityvinis atsistatymas	19-24,7 % (35)
11.	Pooperacinė išvarža	11-30 % (36)

### 5.5.1 Perioperaciniai neurokognityviniai sutrikimai

Perioperaciniai neurokognityviniai sutrikimai – terminas, kuriuo apibūdinama neurologinių, su operaciniu gydymu siejamų sutrikimų grupė, kuriai priklauso: uždelstas neurokognityvinis atsistatymas, pooperacinis delyras ir pooperacinis neurokognityvinis sutrikimas (37). Ši chirurgijos ir anestezijos sąlygota komplikacija pasireiškia ketvirtadaliui vyresnio amžiaus pacientų (37). Pagrindinės priežastys: chirurgijos sukeltas sisteminis uždegiminis atsakas, mikrocirkuliacijos pokyčiai, patologinė mikroglijos aktyvacija. Deja, šių žinomų patogenezės grandžių veikimas įvairiais, terapiniu tikslu naudojamais medikamentais, ar intervencijomis neleido reikšmingai sumažinti šio tipo komplikacijų dažnio. Nustatyta mikrobiotos reikšmė tam tikrų centrinės nervų sistemos ligų patogenezėje paskatino Zhang ir bendraautorius tirti mikrobiotos ir pooperacinių kognityvinių sutrikimų ryšius (38). Eksperimentiniame pelių modelyje, gyvūnams, kuriems pasireiškė pooperacinė kognityvinė disfunkcija, buvo stebimas ryškus mikrobiotos rūšinis ir kiekybinis skirtumas lyginant su kontrole. Pooperacinio kognityvinio sutrikimo grupei buvo būdingas žymus *E. Coli* bakterijų kiekio padidėjimas, kuris ankstesnėse studijose buvo siejamas su su atminties sutrikimais bei depresijos vystimusi skatinant IL-1 $\beta$  ekspresiją hipokampe (39). Kitame tyrime vertintas ryšys tarp žarnyno mikrobiotos ir uždelsto neurokognityvinio atsistatymo. Nustatyta, kad žmonėms, kuriems ši komplikacija nepasireiškė buvo būdingi gerokai didesni *Lachnospiraceae* šeimos bakterijų kiekiai. *Lachnospiraceae* šeimos bakterijos dalyvauja trumpos grandinės riebalų rūgščių sintezėje, o pastarosios pasižymi priešuždegiminiu poveikiu. Todėl manoma, kad mažėjant šių bakterijų vystosi neurouždegiminė būklė, kuri yra vienas iš svarbiausių veiksnių neurologinių komplikacijų patogenezėje. Tendencingas šių bakterijų kiekio sumažėjimas stebimas ir kitų neurologinių ligų progresavimo metu, o tai patvirtina disbiozės svarbą žarnyno-smegenų ašiai (37).

Dar vienas įtariamas žarnų mikrobiotos vaidmuo kognityvinio sutrikimo patogenezėje pasiūlytas eksperimentiniame žiurkių modelyje. Šiame tyrime nurodoma, kad didelis laparotominis pjūvis yra susijęs su trimetilamino N-oksido (žarnyno mikrobiotos produkto) koncentracijos padidėjimu, kuris savo ruožtu praeidamas smegenų-kraujo barjerą ir sukeldamas vietinį uždegimą bei oksidacinį stresą, lemia pooperacinio kognityvinio sutrikimo vystimąsi (40). Eksperimentiniame modelyje su pelėmis įrodyta, kad chirurginės intervencijos ir anestezijos neigiamą poveikį kognityvinei funkcijai galima veikti moduluojant žarnų mikrobiotą. Pelių grupėje, gydytoje probiotikais iš *Lactobacillus* bakterijų mišininio ir natrio butiratu, reikšmingai sumažėjo operacijos sąlygoto kognityvinės funkcijos sutrikimo sunkumo laipsnis(41).

Kita dažna neurologinė komplikacija - pooperacinis delyras. Delyras ypač būdingas vyresniems, ilgesnį laiką hospitalizuojamiems pacientams, kuriems atliekamos abdominalinės

chirurgijos operacijos. Eksperimentiniuose pelių modeliuose nustatyta sąsaja tarp mikrobiotos pokyčių ir delyro pasireiškimo dažnio (42). Pelėms, kurioms išsivysto pooperacinis delyras žarnyne randama daugiau *Proteobacteria* tipo, *Enterbacteriaceae*, *Burkholderiaceae* šeimų, *Escherichia-Shigella*, *Klebsiella*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Blautia*, *Holdemanella*, *Anaerostipes*, *Peptococcus*, *Lactobacillus* ir *Dorea* genčių bakterijų. Priešingai, gyvūnams, kuriems ši komplikacija nepasireiškia būdingi didesni *S. equinus* ir *B. Hominis* kiekiai.

### 5.5.2 Chirurginės vietos infekcijos

Chirurginės vietos infekcijos – infekcijos pasireiškiančios per 30 d. po operacijos tose kūno vietose, kurios buvo operuotos, arba per 1 m. po chirurginės intervencijos jei buvo naudotas implantas. Šios infekcijos skirstomos į paviršines ir giliausias (43). Chirurginės vietos infekcijos itin būdingos pacientams, operuojamiems dėl VT patologijos (44). Tradicinėje infekcijų patogenezės sampratoje chirurginės vietos infekciją sukelia intraoperacinė kontaminacija. Tam įrodyti reikalingos dvi sąlygos: 1) patogeno radimas chirurginės žaizdos vietoje, 2) rasto patogeno ir mikroorganizmo, sukėlusio chirurginės vietos infekciją, tapatumas. Nepaisant to, tradicinis požiūris nepaaiškina, kodėl 80 % atvejų esant minėtoms sąlygoms chirurginės vietos infekcija nepasireiškia, tačiau pasireiškia priešingu atveju. Dėl tradicinės patogenezės hipotezės trūkumų buvo pasiūlyta nauja - “Trojos arklio” hipotezė. Ji teigia, kad infekcija gali būti sukeliama atokiau esančio patogeno, kurį į chirurginės žaizdos vietą atgabena fagocituojančios imuninės ląstelės (45). Ši hipotezė buvo patvirtinta bandymuose su pelėmis, kai chirurginės vietos infekciją sukėlė žarnyne persistavęs, meticilinui rezistentiškas *Staphylococcus aureus* (46), tačiau trūksta įrodymų tyrimuose su žmonėmis. Kituose tyrimuose nurodoma, kad infekcines komplikacijas patiriančių pacientų žarnų mikrobiota yra specifinė: joje randamas *Fusobacterium*, *Epulopiscium* ir *Hungatella* bakterijų (47) ar *Proteobacteria* tipo bakterijų pagausėjimas (25). Tokie radiniai indikuoja, kad žarnyno disbiozė gali vaidinti vaidmenį pooperacinių infekcinių komplikacijų patogenezėje, todėl priešoperacinis teisingai parinktų geriamųjų antibiotikų vartojimas galėtų sumažinti šių komplikacijų dažnį. Vis dėlto, trūksta aukštos kokybės randomizuotų kontrolinių tyrimų, kurie įrodytų tokios profilaktikos vertę.

### 5.5.3 Anastomozės nesandarumas

Anastomozės nesandarumas yra viena pavojingiausių ir potencialiai mirtinų abdominalinės chirurgijos komplikacijų. Po operacijų dėl skrandžio ar storosios žarnos vėžio anastomozės nesandarumo dažnis gali viršyti 10%, todėl tai yra itin rimta šiuolaikinės chirurgijos problema (48). Anastomozės nesandarumas gali būti lemtas netinkamos chirurginės technikos, tačiau net ir

techniškai puikiai atliktos anastomozės negarantuoja, kad neišsivystys anastomozės nesandarumas. Žinomi rizikos veiksniai susiję su didesne anastomozės nesandarumo rizika: vyriška lytis, rūkymas, žema priešoperacinė albumino ( $\leq 40$  g/L) koncentracija kraujyje, cukrinis diabetas, viršsvoris ir kitos, tačiau šios komplikacijos patogenezė vis dar nėra aiški (48). Nėra aišku, kodėl daugumai pacientų, turinčių net keletą rizikos veiksnių, anastomozės sugyja, o kai kuriems pacientams, neturintiems jokių rizikos veiksnių, išsivysto anastomozės nesandarumas.

Šiame tyrime apžvelgtoje literatūroje dalis studijų nurodo, kad anastomozės nesandarumo vystimuisi įtaką gali daryti žarnų mikrobiota. Manoma, kad anastomozės nesandarumo patogenezėje vaidmenį vaidina ne konkretūs mikrobiotos atstovai, o jų perioperacinių veiksnių sąlygotas genotipinis ir fenotipinis pokytis (49). Genotipo ir fenotipo pokytis pasireiškia mikroorganizmų virulentiškumo padidėjimu, pasireiškiančiu didesniu kolagenolitiniu bakterijų aktyvumu anastomozės vietoje ir metaloproteinazės-9 aktyvacija (50). Vienas pagrindinių mikroorganizmų, pasižyminčių minėta transformacija ir aprašomas daugeliu anastomozės nesandarumo atvejų - *Enterococcus faecalis*. Žarnų mikrobiotos reikšmingą vaidmenį vystantis anastomozės nesandarumui netiesiogiai įrodo ir eksperimentiniai modeliai, kurių metu anastomozės vietą veikiant antibiotikoterapija, nukreipta prieš numanomą sukelėją, anastomozės nesandarumo pavyko visiškai išvengti (51).

Butiratas – trumpos grandinės riebalų rūgštis, produkuojama žarnyno mikrobiotos, mažina žarnyno gleivinės pralaidumą, sutvirtindama intraepitelines jungtis. Oralinis ir rektalinis butirato bei pektino (kaip trumpų grandinių riebalų rūgščių gamybos žarnyne pirmtako) skyrimas pelėms pagreitino anastomozės gijimą (52). Shi ir bendraautorių tyrime įrodyta, kad pacientai patiriantys anastomozės nesandarumą po storosios žarnos rezekcijų dėl vėžio, turi reikšmingai pakitusią žarnų mikrobiotą, kuriai būdingas padidėjęs *Lachnospiraceae*, *Bacteroidaceae* ir *Fusobacteriaceae* bakterijų šeimų pagausėjimas. Tos pačios studijos metu *in Vivo* eksperimentų dalyje vertinta *Fusobacterium nucleatum* reikšmė anastomozės nesandarumo patogenezėje ir konstatuota, kad šia bakterija kolonizuotų pelių grupėje anastomozės nesugyja net 2/3 atvejų, kai kontrolinėje grupėje sugyja visuomet (50). Taip pat nustatyta, kad *Fusobacterium nucleatum* paveiktų pelių anastomozės srityje yra mažiau kolageno, dėl metaloproteinazės-9 aktyvacijos (50). Pooperaciniam anastomozės nesandarumo išsivystymui ne mažiau nei pooperacininiai mikrobiotos pokyčiai svarbi priešoperacinė disbakteriozė (53). Liu ir bendraautorių tyrime stebėta teigiama linijinė priklausomybė tarp priešoperacinės disbiozės laipsnio (disbiozės laipsnio dydis vertintas pagal bendro mikroorganizmų kiekio žarnos gleivinėje sumažėjimą, pakitusį lazdelinių ir kokinių bakterijų santį ir patogeninės mikrobiotos atstovų sąlyginį pagausėjimą) ir pooperacinių komplikacijų pasireiškimo.

#### **5.5.4 Pooperacinės sąaugos**

Šiandieninės mokslo žinios siūlo, kad žarnų mikrobiota gali turėti vaidmenį ir pooperacinių sąaugų formavimesi. Eksperimentiniuose tyrimuose su žiurkėmis pastebėta, kad probiotikų skyrimas slopina pooperacinių sąaugų formavimąsi. Manoma, kad to pasiekama, nes probiotikai veikia žarnų mikrobiotą ir mažina uždegiminių ląstelių infiltraciją, kolageno skaidulų produkciją ir žarnyno epitelio gaurelių destrukciją (54).

#### **5.5.5 Pooperacinis ileus**

Pooperacinis ileus – ilgiau nei normaliai užsitęsęs žarnų funkcijos sutrikimas po chirurginio gydymo (44,45). Ileus pasireiškia apie 10-30 % pacientų po didžiųjų pilvo organų operacijų, bei lemia ilgesnę hospitalizacijos trukmę ir išaugusį pakartotinių operacijų dažnį. Liu ir bendraautorių tyrime stebėti reikšmingi mikrobiotos skirtumai tarp pacientų, kuriems pasireiškė ileus, ir tarp tų, kuriems šios komplikacijos nebuvo. Ileus grupei buvo būdingas prouždegiminių mikroorganizmų gausumo padidėjimas (išaugusi *Escherichia-Shigella* genčių grupė) (55). Eksperimentiniame tyrime nurodoma, kad žarnyno dekontaminacija antibiotikais (1-5 sav. prieš operaciją pelės girdytos vandeniui, kuriame ištirpintas 1 g/L antibiotikų mišinio iš streptomicino, metronidazolio, vankomicino ir ampicilino) lėmė ryškų interleukino-12 (IL-12) ir indukuojamos azoto oksido sintetazės (iNOS) kiekio sumažėjimą tuščiosios žarnos sienelės raumeniniame sluoksnyje. Tai leidžia numanyti, kad žarnų mikrobiota yra svarbus dendritinių ląstelių, monocitų ir makrofagų aktyvaciją lemiantis veiksnys. Kitas eksperimentinis tyrimas nurodo, kad imuninių ląstelių aktyvacijos slopinimas, sietinas su mikrobiotos eradikacija, gali mažinti pooperacinio ileus dažnį (56). Klinikiniame tyrime nustatyta, kad reikšmingai skiriasi žarnų mikrobiota tarp pacientų patiriančių ileus ir jo nepatiriančių po operacijų dėl distalinės storosios žarnos vėžio (57).

#### **5.6 Probiotikų, prebiotikų ir sinbiotikų reikšmė pilvo organų chirurgijoje**

Probiotikas - gyvas mikroorganizmas, kuris skiriamas adekvačiais kiekiais, yra naudingas vartotojo sveikatai (58). Prebiotikai yra maiste esantys junginiai, skatinantys naudingų mikroorganizmų, tokių kaip bakterijos ir grybeliai, augimą arba aktyvumą (59). Sinbiotikas – probiotiko ir prebiotiko derinys. Probiotikų, prebiotikų ir sinbiotikų panaudojimas pooperaciniu periodu gali būti veiksmingas gydant pacientus po operacijų dėl VT patologijos (60). Randomizuotas klinikinis tyrimas nurodo, kad sinbiotikų vartojimas po kepenų transplantacijos reikšmingai sumažina su transplantacija susijusių pooperacinių kraujo infekcijų dažnį (58). Iki-klinikiniai tyrimai nurodo, kad žiurkės gydytos prebiotiku galaktooligosacharidu patiria mažiau pooperacinių kognityvinės funkcijos sutrikimų, palyginus su tokio gydymo negaunančiomis



žiurkėmis (61). Toks gydymas lemia priešuždegiminėmis savybėmis pasižyminčių bakterijų (*Actinobacteria* tipo, *Lactobacillaceae* ir *Lachnospiraceae* šeimų, *Bifidobacterium* genties) kiekio padidėjimą žarnyne. Manoma, kad būtent tokia mikrobiotos kaita nulėmė chirurgijos sąlygotos mikroglijos hiperaktyvacijos ir padidėjusios M1 fenotipinės raiškos sumažėjimą (61). Kitas ikiklinikinis tyrimas siūlo, kad prebiotiko (fruktooligosacharido) skyrimas po ileocekalinės rezekcijos lemia žarnyno mikrobiotos įvairovės sumažėjimą ir dažnesnes infekcines komplikacijas.

### 5.7 Mitybos reikšmė

Šiuolaikiniame pacientų gydyme po operacijos didelis dėmesys teikiamas spartaus paciento sveikimo programoms (*angl. ERAS*). Vienas iš šios programos punktų sako, kad po operacijos anksti pradėta (per 24 val. nuo operacijos pabaigos) enterinė mityba sumažina hospitalizacijos trukmę (62). Ikiklinikiniuose tyrimuose įrodyta, kad ankstyvas pelių maitinimas gausiai skaidulingu ir neriebiu maistu leidžia pasiekti ženkliai greitesnę žarnų mikrobiotos atsistatymą į priešoperacinį lygmenį (63). Manoma, kad greitesnis mikrobiotos atsistatymas ir eubiozės pasiekimas, leidžia išvengti su disbioze siejamų pooperacinių komplikacijų. Priešingai, riebiu ir mažai skaidulų turinčiu maistu šertoje pelių grupėje stebėta bakterijų, pasižyminčiu dideliu kolageną skaidančių fermentų aktyvumu, įsivyravimas (63). Tokia disbiozė susijusi su išaugusia anastomozės nesandarumo rizika bei didesne onkologinės ligos progresavimo rizika (63).

## 6. REZULTATŲ APTARIMAS

Šiame darbe apžvelgėme šiuolaikinius įrodymus apie skrandžio vėžio chirurginio gydymo įtaką žarnyno mikrobiotai ir žarnyno mikrobiotos įtaką pooperacinėms komplikacijoms. Operacijos sąlygotais VT mikrobiotos pokyčiais ir jų įtaka gydymo rezultatams susidomėta jau seniai, bet visapusiškesni tyrimai ir apžvalgos pasirodė tik atsiradus galimybei detaliau, greičiau ir pigiau analizuoti mikrobiomo kitimus – įvykus progresui genų sekvenavimo ir bioinformatikos srityse (64).

Iki šios dienos skrandžio vėžio chirurginio gydymo įtaka žarnyno mikrobiotos pokyčiams aptarta tik vienoje literatūros apžvalgoje (8). Kaip ir minėtoje taip ir savo apžvalgoje galėjome išskirti tokius pat veiksnius, lemiančius žarnyno mikrobiotos pokyčius. Jie yra: deguonies koncentracijos VT padidėjimas, sumažėjusi skrandžio sulčių sekrecija, tulžies rūgščių apykaitos pokytis. Šioje apžvalgoje daugiau dėmesio skiriama pirminei VT mikrobiotai, jos sudėčiai normos atveju ir kitimui skrandžio kancerogenezės proceso metu. Taip pat, kitaip negu minėtoje apžvalgoje, gilinamasi į mikrobiotos pokyčio – disbiozės reikšmę pooperacinių komplikacijų patogenezei.

Teisinga pripažinti, kad šiandieninėje literatūroje gausu tyrimų ir jų apžvalgų nagrinėjančių skrandžio chirurgijos įtaką mikrobiotai, kai operuojama dėl nutukimo. Priešingai, studijų kurios tirtų onkologinės skrandžio chirurgijos įtaką mikrobiotai trūksta. Toks skirtumas gali būti paaiškinamas ligų paplitimo skirtumais. PSO duomenimis 2022 m. nutukę buvo apie 1-as milijardas žmonių (65), tuo tarpu skrandžio vėžiu susirgo tik kiek daugiau nei milijonas naujų pacientų (66). Tyrimuose bariatrinės chirurgijos tema daug dėmesio kreipiama ne į pačios mikrobiotos struktūros pokyčius, bet į pokyčių reikšmę metabolikai ir hormoniniams pokyčiams (67). Tokią požiūrio kryptį bariatrinėje chirurgijoje formuoja kitas operacinio gydymo tikslas – svorio metimas. Metaboliniai ir hormoniniai pokyčiai svarbūs ne tik svorio kritimui, bet ir nukritusio svorio išlaikymui ilgesniame laikotarpyje (68). Taip pat disbiozės nulemti metabolomo ir hormoniniai pokyčiai svarbūs mažinant gretutinių susirgimų keliamą komplikacijų riziką nutukusių asmenų tarpe. Taip pat pažymėtina, kad chirurgijos apimtis bariatrinėje chirurgijoje bei skrandžio onkologinėje chirurgijoje reikšmingai skiriasi. Onkologinėms operacijoms tipinga didesnė operacijos apimtis kai šalinamas visas ar didžioji dalis organo su aplinkiniais audiniais ir limfmazgiais. Po plataus destruktinio etapo VT atkuriamas jungtis tarp plonosios žarnos ir stemplės ar skrandžio. Bariatrinei chirurgijai labiau būdingos skrandžio tūrį mažinančios intervencijos ar apeinamųjų jungčių formavimas, lemiantis kitokį tulžies rūgščių metabolizmą (21).

Galima žarnų mikrobiotos įtaka pooperacinių komplikacijų patogenezėje aprašoma daugybėje apžvalgų. Daugumos pooperacinių komplikacijų ir mikrobiotos ryšio mechanizmas išlieka neaiškus ar aiškus tik sąlyginai. Šiandieniniai tyrimai geba įrodyti ryšį tarp komplikacijų

pasireiškimo ir žarnyno mikrobiotos pokyčių, tačiau trūksta tyrimų, įrodančių tikslų patogenetinį mechanizmą (69). Nepaisant neaiškaus mechanizmo, nespecifinė, į mikrobiotą nukreipta intervencija (probiotikų, prebiotikų, sinbiotikų) galėtų padėti sumažinti kai kurių šiame darbe aptartų pooperacinių komplikacijų dažnį (70). Vis dėlto, iki ši strategija bus plačiai taikoma klinikinėje praktikoje, reikalinga įrodymų iš aukštos kokybės ir pakankamos galios randomizuotų kontrolinių tyrimų. Taip pat reikia atkreipti dėmesį, kad mitybos, prebiotikų, sinbiotikų ir probiotikų naudos klausimus vertinantys tyrimai dažnai finansuojami šiuos produktus gaminančių kompanijų, todėl šiose studijose stebimi rezultatai turi būti vertinami kritiškiau.

Šis darbas turi keletą trūkumų. Pirma, šiuolaikiniuose žarnų mikrobiotos tyrimuose trūksta standartizuoto rezultatų pateikimo būdo, todėl sudėtinga apibendrinti skirtingų autorių pateikiamus rezultatus. Antra, šis darbas nėra sisteminė apžvalga ar meta-analizė, todėl darbe vyrauja subjektyvi autoriaus nuomonė. Trečia, šiame darbe nagrinėti tik anglų kalba publikuoti straipsniai kurie rinkti tik iš vienos medicininės duomenų bazės (PubMed). Tai riboja darbo išsamumą. Pažymėtina, kad apžvelgiamų temų gausa galėtų būti vertinama kaip mano darbo stiprioji pusė.

## 7. IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

Skrandžio vėžio chirurginis gydymas ir jo sąlygotas virškinamojo trakto anatomijos pokytis lemia funkcinis virškinamojo trakto pakitimus: skrandžio barjerinės funkcijos praradimą dėl pH padidėjimo; deguonies parcialinio slėgio padidėjimą distalinėse virškinamojo trakto dalyse; tulžies rūgščių metabolizmo pokyčius. Tokie pokyčiai lemia virškinamojo trakto mikrobiotos disbiozę. Ši disbiozė vaidina vaidmenį daugelyje patologinių procesų. Ji skatina karcinogenezę, sukelia prouždegiminę būklę žarnyne, vaidina vaidmenį pooperacinių infekcinių ir kitų komplikacijų patogenezėje. Dėl šių priežasčių ir gilėjant supratimui apie virškinamojo trakto mikrobiotą, daugėja pastangų mikrobiotą naudoti kaip terapinį taikinį siekiant išvengti pooperacinių komplikacijų po chirurginio gydymo dėl skrandžio vėžio. Vis dėlto, šiandiena dar labai trūksta tyrimų, kurie ne tik apibūdintų mikrobiotos skirtumus tarp pacientų patiriančių ir nepatiriančių pooperacines komplikacijas, bet ir atskleidžiančių mechanizmus, kaip mikroorganizmai dalyvauja komplikacijų patogenezėje.

## 8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, ir kt. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2022 m. vasario;20(2):167–92.
2. Panda SK, Sahoo PK, Agarwala SK, Houghton T T, Chandrapattan PP, Sankar K V, ir kt. Evolution of treatment in gastric cancer- a systematic review. *J Egypt Natl Cancer Inst*. 2022 m. kovo 21 d.;34(1):12.
3. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet Lond Engl*. 2020 m. rugpjūčio 29 d.;396(10251):635–48.
4. Meng C, Bai C, Brown TD, Hood LE, Tian Q. Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2018 m. vasario;16(1):33–49.
5. Qi YF, Sun JN, Ren LF, Cao XL, Dong JH, Tao K, ir kt. Intestinal Microbiota Is Altered in Patients with Gastric Cancer from Shanxi Province, China. *Dig Dis Sci*. 2019 m. gegužės;64(5):1193–203.
6. Chen C, Chen L, Lin L, Jin D, Du Y, Lyu J. Research progress on gut microbiota in patients with gastric cancer, esophageal cancer, and small intestine cancer. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021 m. birželio;105(11):4415–25.
7. Erawijantari PP, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, ir kt. Influence of gastrectomy for gastric cancer treatment on faecal microbiome and metabolome profiles. *Gut*. 2020 m. rugpjūčio;69(8):1404–15.
8. Maksimaityte V, Bausys A, Kryzauskas M, Luksta M, Stundiene I, Bickaite K, ir kt. Gastrectomy impact on the gut microbiome in patients with gastric cancer: A comprehensive review. *World J Gastrointest Surg*. 2021 m. liepos 27 d.;13(7):678–88.
9. Liang W, Yang Y, Wang H, Wang H, Yu X, Lu Y, ir kt. Gut microbiota shifts in patients with gastric cancer in perioperative period. *Medicine (Baltimore)*. 2019 m. rugpjūčio;98(35):e16626.
10. Zhang Z, Zhu L, Ma Y, Wang B, Ci C, Zhang J, ir kt. Study on the Characteristics of Intestinal Flora Composition in Gastric Cancer Patients and Healthy People in the Qinghai-Tibet Plateau. *Appl Biochem Biotechnol*. 2022 m.;194(4):1510–26.
11. Tourelle KM, Boutin S, Weigand MA, Schmitt FCF. The Association of Gut Microbiota and Complications in Gastrointestinal-Cancer Therapies. *Biomedicines*. 2021 m. rugsėjo 24 d.;9(10):1305.
12. Alverdy JC, Hyoju SK, Weigerinck M, Gilbert JA. The gut microbiome and the mechanism of surgical infection. *Br J Surg*. 2017 m. sausio;104(2):e14–23.
13. Dai D, Yang Y, Yu J, Dang T, Qin W, Teng L, ir kt. Interactions between gastric microbiota and metabolites in gastric cancer. *Cell Death Dis*. 2021 m. lapkričio 24 d.;12(12):1104.
14. Wu ZF, Zou K, Wu GN, Jin ZJ, Xiang CJ, Xu S, ir kt. A Comparison of Tumor-Associated and Non-Tumor-Associated Gastric Microbiota in Gastric Cancer Patients. *Dig Dis Sci*. 2021 m. gegužės 1 d.;66(5):1673–82.

15. Lei C, Gong D, Zhuang B, Zhang Z. Alterations in the gastric microbiota and metabolites in gastric cancer: An update review. *Front Oncol.* 2022 m. rugpjūčio 23 d.;12:960281.
16. Guo Y, Zhang Y, Gerhard M, Gao JJ, Mejias-Luque R, Zhang L, ir kt. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqiu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut.* 2020 m. rugsėjo;69(9):1598–607.
17. Coker OO, Dai Z, Nie Y, Zhao G, Cao L, Nakatsu G, ir kt. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut.* 2018 m. birželio;67(6):1024–32.
18. Zhang X, Li C, Cao W, Zhang Z. Alterations of Gastric Microbiota in Gastric Cancer and Precancerous Stages. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 m. kovo 3 d.;11:559148.
19. Chen C, Du Y, Liu Y, Shi Y, Niu Y, Jin G, ir kt. Characteristics of gastric cancer gut microbiome according to tumor stage and age segmentation. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022 m. spalio 1 d.;106(19):6671–87.
20. Wu Y, Shi L, Li Q, Wu J, Peng W, Li H, ir kt. Microbiota Diversity in Human Colorectal Cancer Tissues Is Associated with Clinicopathological Features. *Nutr Cancer.* 2019 m. vasario 17 d.;71(2):214–22.
21. Lin XH, Huang KH, Chuang WH, Luo JC, Lin CC, Ting PH, ir kt. The long term effect of metabolic profile and microbiota status in early gastric cancer patients after subtotal gastrectomy. *PLoS ONE.* 2018 m. lapkričio 5 d.;13(11):e0206930.
22. Horvath A, Bausys A, Sabaliauskaite R, Stratilatovas E, Jarmalaite S, Schuetz B, ir kt. Distal Gastrectomy with Billroth II Reconstruction is Associated with Oralization of Gut Microbiome and Intestinal Inflammation: A Proof-of-Concept Study. *Ann Surg Oncol.* 2021 m.;28(2):1198–208.
23. Yuan P, Wu Z, Li Z, Bu Z, Wu A, Wu X, ir kt. Impact of postoperative major complications on long-term survival after radical resection of gastric cancer. *BMC Cancer.* 2019 m. rugpjūčio 23 d.;19(1):833.
24. Lier EJ, van den Beukel BAW, Gawria L, van der Wees PJ, van den Hil L, Bouvy ND, ir kt. Clinical adhesion score (CLAS): development of a novel clinical score for adhesion-related complications in abdominal and pelvic surgery. *Surg Endosc.* 2021 m. gegužės 1 d.;35(5):2159–68.
25. Reuvers JRD, Budding AE, van Egmond M, Stockmann HBAC, Twisk JWR, Kazemier G, ir kt. Gut Proteobacteria levels and colorectal surgical infections: SELECT trial. *Br J Surg.* 2023 m. vasario 1 d.;110(2):129–32.
26. Makuuchi R, Irino T, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. Esophagojejunal anastomotic leakage following gastrectomy for gastric cancer. *Surg Today.* 2019 m. kovo;49(3):187–96.
27. Sommer NP, Schneider R, Wehner S, Kalff JC, Vilz TO. State-of-the-art colorectal disease: postoperative ileus. *Int J Colorectal Dis.* 2021 m. rugsėjo;36(9):2017–25.
28. Ito T, Shintani Y, Fields L, Shiraishi M, Podaru M, Kainuma S, ir kt. Cell barrier function of resident peritoneal macrophages in post-operative adhesions. *Nat Commun.* 2021 m. balandžio 14 d.;12:2232.

29. Gómez Sánchez J, Forneiro Pérez R, Zurita Saavedra M, de Castro Monedero P, González Puga C, Garde Lecumberri C, ir kt. Oncologic colorectal surgical site infection: oral or not oral antibiotic preparation, that is the question. *Int J Colorectal Dis.* 2022 m. vasario;37(2):373–9.
30. Canakci E, Catak T, Basar HE, Cebeci Z, Coskun I, Saltali AO, ir kt. Prevalence study for postoperative nausea vomiting: A training hospital example. *Niger J Clin Pract.* 2021 m. lapkričio;24(11):1633.
31. Jun JH, Yoo JE, Lee JA, Kim YS, Sunwoo S, Kim BS, ir kt. Anemia after gastrectomy in long-term survivors of gastric cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg Lond Engl.* 2016 m. balandžio;28:162–8.
32. Feng F, Tian Y, Yang X, Sun L, Hong L, Yang J, ir kt. Postoperative fever predicts poor prognosis of gastric cancer. *Oncotarget.* 2017 m. kovo 7 d.;8(37):62622–9.
33. Yang Z, Tong C, Qian X, Wang H, Wang Y. Mechanical Bowel Preparation Is a Risk Factor for Postoperative Delirium as It Alters the Gut Microbiota Composition: A Prospective Randomized Single-Center Study. *Front Aging Neurosci.* 2022 m.;14:847610.
34. Tasbihgou SR, Absalom AR. Postoperative neurocognitive disorders. *Korean J Anesthesiol.* 2021 m. vasario;74(1):15–22.
35. Yong R, Jiang L. Predictive factors and development of a nomogram for postoperative delayed neurocognitive recovery in elderly patients with gastric cancer. *Aging Clin Exp Res.* 2023 m. gegužės 4 d.;
36. Nenshi R, Bensimon C, Wood T, Wright F, Smith AJ, Breneman F. Complex abdominal wall hernias as a barrier to quality of life in cancer survivors. *Can J Surg.* 2019 m. birželio;62(3):162–8.
37. Liu H, Yin X, Li J, Cao Y, Wang Y, Mu W, ir kt. Preoperative intestinal microbiome and metabolome in elderly patients with delayed neurocognitive recovery. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022 m. gruodžio;41(6):101140.
38. Zhan G, Hua D, Huang N, Wang Y, Li S, Zhou Z, ir kt. Anesthesia and surgery induce cognitive dysfunction in elderly male mice: the role of gut microbiota. *Aging.* 2019 m. kovo 23 d.;11(6):1778–90.
39. Yun SW, Kim JK, Lee KE, Oh YJ, Choi HJ, Han MJ, ir kt. A Probiotic *Lactobacillus gasseri* Alleviates *Escherichia coli*-Induced Cognitive Impairment and Depression in Mice by Regulating IL-1 $\beta$  Expression and Gut Microbiota. *Nutrients.* 2020 m. lapkričio 10 d.;12(11):3441.
40. Meng F, Li N, Li D, Song B, Li L. The presence of elevated circulating trimethylamine N-oxide exaggerates postoperative cognitive dysfunction in aged rats. *Behav Brain Res.* 2019 m. rugpjūčio 5 d.;368:111902.
41. Wen J, Ding Y, Wang L, Xiao Y. Gut microbiome improves postoperative cognitive function by decreasing permeability of the blood-brain barrier in aged mice. *Brain Res Bull.* 2020 m. lapkričio 1 d.;164:249–56.
42. Zhang J, Bi J, Guo G, Yang L, Zhu B, Zhan G, ir kt. Abnormal composition of gut microbiota contributes to delirium-like behaviors after abdominal surgery in mice. *CNS Neurosci Ther.* 2019 m. sausio 24 d.;25(6):685–96.

43. Lauka L, Reitano E, Carra MC, Gaiani F, Gavriilidis P, Brunetti F, ir kt. Role of the intestinal microbiome in colorectal cancer surgery outcomes. *World J Surg Oncol*. 2019 m. gruodžio 2 d.;17:204.
44. Bonavina L, Arini A, Ficano L, Iannuzziello D, Pasquale L, Aragona SE, ir kt. Post-surgical intestinal dysbiosis: use of an innovative mixture (Lactobacillus plantarum LP01, Lactobacillus lactis subspecies cremoris LLC02, Lactobacillus delbrueckii LDD01). *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2019 m. liepos 10 d.;90(7-S):18–23.
45. Alverdy JC, Hyman N, Gilbert J. Re-examining causes of surgical site infections following elective surgery in the era of asepsis. *Lancet Infect Dis*. 2020 m. kovo;20(3):e38–43.
46. Krezalek MA, Hyoju S, Zaborin A, Okafor E, Chandrasekar L, Bindokas V, ir kt. Can Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Silently Travel From the Gut to the Wound and Cause Postoperative Infection? Modeling the „Trojan Horse Hypothesis“. *Ann Surg*. 2018 m. balandžio;267(4):749–58.
47. Julien C, Anakok E, Treton X, Nachury M, Nancey S, Buisson A, ir kt. Impact of the Ileal Microbiota on Surgical Site Infections in Crohn’s Disease: A Nationwide Prospective Cohort. *J Crohns Colitis*. 2022 m. rugpjūčio 1 d.;16(8):1211–21.
48. Hajjar R, Santos MM, Dagbert F, Richard CS. Current evidence on the relation between gut microbiota and intestinal anastomotic leak in colorectal surgery. *Am J Surg*. 2019 m. lapkričio 1 d.;218(5):1000–7.
49. Christley S, Shogan B, Levine Z, Koo H, Guyton K, Owens S, ir kt. Comparative genetics of Enterococcus faecalis intestinal tissue isolates before and after surgery in a rat model of colon anastomosis. *PLoS ONE*. 2020 m. balandžio 28 d.;15(4):e0232165.
50. Shi S, Liu Y, Wang Z, Jin X, Yan W, Guo X, ir kt. Fusobacterium nucleatum induces colon anastomosis leak by activating epithelial cells to express MMP9. *Front Microbiol*. 2022 m. gruodžio 14 d.;13:1031882.
51. Meyer J, Naiken S, Christou N, Liot E, Toso C, Buchs NC, ir kt. Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges. *World J Gastroenterol*. 2019 m. rugsėjo 14 d.;25(34):5017–25.
52. Yamada F, Endo N, Miyatake S, Ebisu G, Hino K. Enteral feeding with low-methoxyl pectin accelerates colonic anastomosis healing in rats. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2018 m. sausio;45:94–8.
53. Liu Y, He W, Yang J, He Y, Wang Z, Li K. The effects of preoperative intestinal dysbacteriosis on postoperative recovery in colorectal cancer surgery: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2021 m. lapkričio 25 d.;21:446.
54. Deng X, Zheng C, Wang S, Yang R, Liu Z, Chen T. Treatment with a probiotic combination reduces abdominal adhesion in rats by decreasing intestinal inflammation and restoring microbial composition. *Oncol Rep*. 2020 m. kovo 1 d.;43(3):986–98.
55. Liu L, Liu Y, Guo X, Jin X, Yan W, Lin B, ir kt. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase pathway by lipopolysaccharide aggravates postoperative ileus in colorectal cancer patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 m. kovo;37(3):518–30.



56. Pohl JM, Gutweiler S, Thiebes S, Volke JK, Klein-Hitpass L, Zwanziger D, ir kt. Irf4-dependent CD103+CD11b+ dendritic cells and the intestinal microbiome regulate monocyte and macrophage activation and intestinal peristalsis in postoperative ileus. *Gut*. 2017 m. gruodžio;66(12):2110–20.
57. Jin Y, Geng R, Liu Y, Liu L, Jin X, Zhao F, ir kt. Prediction of Postoperative Ileus in Patients With Colorectal Cancer by Preoperative Gut Microbiota. *Front Oncol*. 2020 m. lapkričio 25 d.;10:526009.
58. Mallick S, Kathirvel M, Nair K, Durairaj MS, Varghese CT, Sivasankara Pillai Thankamony Amma B, ir kt. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial analyzing the effect of synbiotics on infectious complications following living donor liver transplant-PREPRO trial. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. 2022 m. gruodžio;29(12):1264–73.
59. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, ir kt. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019 m. kovo 9 d.;8(3):92.
60. Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, Barazzoni R, Deutz NEP, Dhatariya K, ir kt. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2020 m. lapkričio;39(11):3211–27.
61. Yang XD, Wang LK, Wu HY, Jiao L. Effects of prebiotic galacto-oligosaccharide on postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation through targeting of the gut-brain axis. *BMC Anesthesiol*. 2018 m. lapkričio 30 d.;18:177.
62. Bolton L. Feed Abdominal Surgery Patients to Improve Outcomes. *Wounds Compend Clin Res Pract*. 2021 m. birželio;33(6):158–60.
63. Gaines S, van Praagh JB, Williamson AJ, Jacobson RA, Hyoju S, Zaborin A, ir kt. Western Diet Promotes Intestinal Colonization by Collagenolytic Microbes and Promotes Tumor Formation Following Colorectal Surgery. *Gastroenterology*. 2020 m. kovo;158(4):958-970.e2.
64. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2019 m. vasario;76(3):473–93.
65. World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. gegužės 15 d.]. Adresas: <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>
66. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, ir kt. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. *eClinicalMedicine*. 2022 m. gegužės;47:101404.
67. Tabasi M, Ashrafian F, Khezerloo JK, Eshghjoo S, Behrouzi A, Javadinia SA, ir kt. Changes in Gut Microbiota and Hormones After Bariatric Surgery: a Bench-to-Bedside Review. *Obes Surg*. 2019 m. gegužės 1 d.;29(5):1663–74.
68. Fouladi F, Brooks AE, Fodor AA, Carroll IM, Bulik-Sullivan EC, Tsilimigras MCB, ir kt. The Role of the Gut Microbiota in Sustained Weight Loss Following Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg*. 2019 m. balandžio;29(4):1259–67.

69. Lederer AK, Chikhladze S, Kohnert E, Huber R, Müller A. Current Insights: The Impact of Gut Microbiota on Postoperative Complications in Visceral Surgery—A Narrative Review. *Diagnostics*. 2021 m. lapkričio 13 d.;11(11):2099.
70. Skonieczna-Żydecka K, Kaczmarczyk M, Łoniewski I, Lara LF, Koulaouzidis A, Misera A, ir kt. A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Evaluating the Efficacy and Mechanisms of Action of Probiotics and Synbiotics in the Prevention of Surgical Site Infections and Surgery-Related Complications. *J Clin Med*. 2018 m. gruodžio 16 d.;7(12):556.