

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ ПРОФІЛАКТИКИ НЕСПРОМОЖНОСТІ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ АНАСТОМОЗІВ: РОЛЬ МІКРОБІОМУ ТА МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна)

Анотація. У хірургічній практиці досить поширеними є оперативні втручання з накладення шлунково-кишкових анастомозів, необхідність яких найчастіше зумовлена лікуванням пухлин, значну частку також займають бариатричні втручання та невідкладні операції (з приводу кишкової непрохідності, перфорацій тощо). Неспроможність анастомозу є поширеним післяопераційним ускладненням. Для розуміння патогенезу цього явища необхідно детально вивчити усі етапи регенерації тканин після оперативного втручання, з урахуванням особливостей його загоєння на фоні високого бактеріального навантаження та ферментативної активності ендолумінального середовища шлунка та кишки із подальшим використанням цих даних для пошуку методів мінімізації ризиків його виникнення у пацієнтів. Результати аналізу наукових праць свідчать про три послідовні стадії репарації тканин: запалення, проліферації та ремоделювання, перебіг яких залежить від складу кишкового мікробіому та нутритивної підтримки пацієнта.

Ключові слова: загоєння анастомозу, матриксні металопротеїнази, мікробіом, неспроможність анастомозу, нутритивна підтримка, репарація, фактори росту, шлунково-кишковий анастомоз, *Enterococcus faecalis*.

Abstract. In surgical practice, formation of gastrointestinal anastomoses is quite common, most frequently indicated for the treatment of tumors, a significant share is also occupied by bariatric interventions and emergency operations (for bowel obstruction, perforations, etc.). Anastomotic leak is a common postoperative complication. To understand the pathogenesis of these complications, it is necessary to study in detail all stages of tissue regeneration after surgery, taking into account the specific features of its healing under conditions of a high bacterial load and enzymatic activity of the endoluminal environment of the stomach and intestine, with the subsequent use of these data to find methods to minimize the risks of such a complication in the patient. The results of the analysis of scientific literature indicate three consecutive stages of tissue repair: inflammation, proliferation and remodeling, the course of which depends on the composition of the intestinal microbiome and nutritional support of the patient.

Key words: anastomotic healing, anastomotic leak, *Enterococcus faecalis*, gastrointestinal healing, growth factors, matrix metalloproteinases, microbiome, nutritional support, repair.

Вступ.

Попри науково-технічний прогрес, неспроможність анастомозів досі є поширеним явищем [1, 2]. Це зумовлено унікальною гістоархітектонікою стінок шлунка та кишківника, необхідністю забезпечення герметичності шва під постійним впливом специфічної кишкової мікробіоти [3]. Ризик розходження анастомозу також обумовлений труднощами в апозиції тканин органів, браком достатньо ефективних методів запобігання проникнення інфекції в ділянку накладеного шва, локальними порушеннями мікроциркуляції та гіпоксією в зоні співустя, тривалим оперативним втручанням, патологічними змінами стінок органів на фоні супутніх захворювань, а також мальнутрицією пацієнта, що призводить до зниження репаративного потенціалу тканин [1, 3, 4, 5].

Стратегія профілактики неспроможності анастомозу має базуватися на мультимодальному підході. Тому вкрай важливим є детальне вивчення гістологічних та гістохімічних змін під час зрощення тканин, з метою розробки методів профілактики ускладнень. Перспективним рішенням є інтеграція біоактивних речовин (зокрема інгібіторів матриксної металопротеїнази (ТМР), факторів росту) безпосередньо у структуру шовного матеріалу, або розробка фармацевтичних препаратів на їх основі, що дозволить створити захисний бар'єр проти ензимної деградації анастомозу та сприятиме якісному зрощенню сті-

нок. Крім того, раціон пацієнта забезпечує кишкову мікробіоту необхідними поживними речовинами, метаболіти якої мають вирішальний вплив на фізіологічний стан та репаративний потенціал кишківника [3, 4]. Тому, одним з напрямків оптимізації репаративного процесу може бути нутритивна корекція раціону пацієнта. Перспективним є й впровадження моніторингу специфічних біомаркерів у періанастомотичній рідині: підвищення рівнів матриксної металопротеїнази-9 (ММР-9), а також С-реактивного білка та прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- α) у дренажах на 1-3 добу після операції може слугувати індикатором можливої неспроможності анастомозу [2, 3].

Мета дослідження.

Розгляд та систематизація даних про специфіку репарації тканин шлунково-кишкового анастомозу для теоретичного обґрунтування інноваційних стратегій профілактики ускладнень.

Об'єкт і методи дослідження.

Із застосуванням бібліосемантичного методу було проаналізовано публікації з міжнародних наукометричних баз Google Scholar та PubMed і систематизовано сучасні дані щодо специфіки загоєння шлунково-кишкових анастомозів.

Основна частина.

Загоєння тканин шлунково-кишкового анастомозу відбувається за загальноприйнятою схемою репа-

ративної регенерації, типовою для більшості тканин, що включає такі послідовні стадії як запалення, проліферація та ремоделювання. Водночас, репарація даного виду анастомозу має низку відмінностей, зумовлених особливостями внутрішнього середовища шлунково-кишкового тракту (ШКТ), тривалістю окремих фаз тощо. Однією з відмінностей є відновлення цілісності стінок шлунка та кишки в умовах постійної перистальтичної активності та контакту з агресивним ендолюмінальним вмістом (кислоти, ензими, мікробіота). Визначальним фактором, що ускладнює репарацію, є вплив кишкового мікробіому. Експериментально підтверджено, що окремі бактеріальні штами, зокрема *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) та *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) здатні не лише безпосередньо руйнувати колаген, але й активувати MMP-9, перетворюючи фізіологічне ремоделювання на деструктивний процес [5, 6].

Надалі доцільно розглянути хронологію репаративних процесів, акцентуючи увагу на тому, як саме бактерії та активність MMP модифікують фізіологічний перебіг кожної фази.

1. Стадія запалення. Розріз стінок шлунка, кишки та оточуючих структур запускає каскад реакцій, першою із яких є вазоконстрикція із метою зупинки кровотечі. Забезпечується такий процес вивільненням агрегатами тромбоцитів тромбоксану A2 (TXA2) [7]. Агрегація тромбоцитів є початковою стадією утворення фібринового згустка. Даний згусток відіграє роль фізичного бар'єру, що здатен затримувати патогенні мікроорганізми від потрапляння в кровотік, а також роль тимчасового матриксу, до якого прикріплюються нейтрофіли, фібробласти та моноцити [5, 7]. Тромбоцити також є джерелом факторів росту, які зберігаються всередині них в гранулах [3]. Тромбоцитарні фактори росту: фактор фон Віллебранда, P-селектин, фібронектин містяться саме в альфа-гранулах тромбоцитів. Провідну роль в злипанні тромбоцитів відіграють тільця Вайбеля-Паладе, що знаходяться в ендотелії судин, та в момент пошкодження тканин також вивільняють фактор фон Віллебранда та P-селектин [8]. Власне фактор фон Віллебранда є важливим елементом у процесі згортання крові, адже являється носієм фактора коагуляції VIII. P-селектин, в свою чергу, відноситься до молекул клітинної адгезії, функція якого полягає в стимуляції лейкоцитів до злипання між собою на місці пошкодженого ендотелію, утворюючи аналог бар'єру. Окрім того, виділяють E-селектин, який відповідає за прикріплення нейтрофілів до ендотелію [8]. Подальша вазодилатація супроводжується надходженням з током крові ще більшої кількості тромбоцитів, нейтрофілів, а також макрофагів на ділянку пошкодження, котрі, у свою чергу, вивільняють цитокіни, які стимулюють початок поступової реепітелізації.

Загалом, порушення цілісності судин органів в ході оперативного втручання запускає ангиогенез, стимуляція якого забезпечується факторами росту, такими як тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF), основний фактор росту фібробластів (bFGF), а також цитокінами, які активно вивільняються макрофагами та тромбоцитами [3]. PDGF стимулює синтез VEGF та bFGF, які ще й беруть участь в подальшому розсмоктуванні фібринового згустку, що утворився. VEGF, відповідно,

стимулює проліферацію ендотеліальних клітин. А ендотеліоцити мігрують до матриксу рани, проліферують та розгалужуються у вигляді трубчастих структур, утворюючи своєрідну мікрovasкулярну сітку.

Упродовж фази запалення, хвороботворні організми, котрі могли бути занесені в ділянку шва із просвіту кишки, а також пошкоджені та мертві клітини елімінуються шляхом фагоцитозу під дією нейтрофілів. Міграція нейтрофілів до ділянки шва стимулюється інтерлейкіном-1 (IL-1) [9]. І далі, нейтрофіли прикріплюються до ендотелію за допомогою E-селектину, де й виконують фагоцитарну функцію, усуваючи патогенні мікроорганізми [3,8].

Під час стадії запалення досягають свого піку активності матриксні металопротеїнази (MMP) - ферменти, що розщеплюють компоненти екстрацелюлярного матриксу (в тому числі колаген) та кількість яких значно зростає одразу після хірургічного втручання [1]. Протягом ранньої фази загоєння надмірна експресія цих ферментів може призвести до незбалансованої деградації позаклітинного матриксу та стати причиною неспроможності анастомозу [1, 6]. Доведено, що певні штами бактерій, зокрема *E. faecalis*, здатні активувати саме MMP-9 через експресію гена *gelE* (ген желатинази), що призводить до надмірного руйнування колагену IV типу та посилення запалення в зоні шва [6]. Пізніше, у фазі ремоделювання, MMP виконують необхідну фізіологічну функцію, забезпечуючи заміну незрілого колагену III типу на міцніший колаген I типу для формування остаточного рубця [3, 6].

2. Стадія проліферації. Суть проліферативної стадії полягає в формуванні грануляційної тканини, що заповнює дефект, активному ангиогенезі для відновлення судинної сітки та паралельній реепітелізації поверхні рани, що забезпечує відновлення цілісності стінки та бар'єрної функції шлунка та кишки. Однією з ознак проліферативної фази є синтез колагену. Колаген міститься в підслизовій основі слизової оболонки шлунка і кишки та відіграє роль «клею», тобто синтезований колаген буде зв'язувати наново шари тканин між собою після їх розсічення під час хірургічного втручання [5]. Тромбоцити, що знаходяться у сформованому під час першої стадії фібриновому згустку, піддаються дегрануляції та вивільняють фактори росту (PDGF), трансформуючий фактор росту-β (TGF-β), епідермальний фактор росту (EGF), ендотеліальний фактор росту судин (VEGF), які надалі продовжують процес гоєння ділянки накладеного анастомозу шляхом активації своїх послідовників, стимулювання ангиогенезу та проліферації клітин [3].

Переважаючими клітинами в межах ранового дефекту в цей момент є фібробласти [3]. Фібробласти мігрують до тканин шлунка та кишки, що загоюються, де проліферують та стимулюють синтез колагену. Індукують міграцію фібробластів хемоатрактанти, які виділяються макрофагами і тромбоцитами, такі як PDGF, трансформуючий фактор росту-β (TGF-β), фактор росту фібробластів (FGF) [3]. Фібробласти можуть диференціюватись на міофібробласти під впливом IL-1 та PDGF, які, окрім можливості синтезувати колаген, мають скорочувальні властивості завдяки експресії альфа-актину 2 (ACTA2), білку, що відповідає за контракцію рани [3, 10]. Отже, активовані фібробласти забезпечують утворення колагену, сприяючи його

нашаровуванню та формуванню багатої на колаген грануляційної тканини, яка заповнює простір рани [8]. Окрім колагену, у формуванні грануляційної тканини беруть участь також ламініни, протеоглікани та фібронектин [10]. Тож, новостворені колагенові волокна відповідають за герметичність накладеного співв'язу, але герметичність залежить не стільки від кількості колагенових волокон, скільки від його якості та ступеня зрілості (зокрема, наявності поперечних зв'язок) [3, 10]. Хоча на ранній стадії загоєння з'єднання тканин забезпечується переважно механічною фіксацією (шовним матеріалом).

Слизова оболонка шлунку та кишки відновлюється внаслідок міграції та гіперплазії епітеліальних клітин, які розростаються із країв рани, покривають грануляційну тканину і таким чином закривають ранову поверхню. Неабияку роль у зрощенні співв'язу відіграє нутритивна підтримка пацієнта, що сприятиме модуляції кишкового середовища: адекватне надходження харчових волокон стимулює синтез коротколанцюгових жирних кислот (зокрема бутирату) для енергетичного забезпечення проліферації колоноцитів, які необхідні для реепітелізації ранової поверхні та відновлення бар'єрної функції [11]. Водночас, дефіцит таких субстратів у просвіті кишки створює умови метаболічного стресу для мікробіому [11]. Доведено, що за таких умов коменсальна мікрофлора (*E. faecalis*) переходить у вірулентний фенотип: бактерії починають експресувати колагенолітичні ферменти та активувати MMP-9, які розщеплюють колаген анастомозу з метою використання його як альтернативного джерела харчування [6]. Швидкість закриття поверхні рани також залежить від правильної апозиції та натягу оболонок шлунка та кишки один на одного під час оперативного прийому [1, 5].

Тим часом нейтрофіли, після виконання своєї функції, зазнають апоптозу, а макрофаги змінюють свій фенотип з M1 (прозапальний) на M2 (протизапальний) [9].

3. Стадія ремоделювання. Завершальною фазою відновлення тканин при накладенні шлунково-кишкового анастомозу, є фаза ремоделювання, суть якої полягає в забезпеченні герметичної та функціонально надійної адаптації стінок шлунка та кишки. Механічна стабільність шлунково-кишкового анастомозу

досягається шляхом ремоделювання колагенових волокон і трансформації типу колагену з метою формування рубця та подальшою дегенерацією надлишку колагену [1, 3, 5]. Ключовими елементами цієї перебудови виступають MMP. У цій фазі їхня активність є фізіологічно необхідною: MMP здійснюють контрольований лізис колагену III типу, що входить до складу грануляційної тканини. Цей процес звільняє простір для синтезу та відкладення фібробластами більш міцного та стабільного колагену I типу, який формує основу зрілого рубця. Успішність ремоделювання залежить від балансу між активністю MMP та TIMP, що запобігає надмірному руйнуванню матриксу [3, 6].

Паралельно відбувається очищення тканини від тимчасових структур. Як вже зазначалось, PDGF стимулює синтез VEGF та bFGF, які на цьому етапі беруть активну участь у фібринолізі, оскільки необхідність у підтримці гемостазу зникає. Дезорганізована судинна сітка, яка утворилася під час ангиогенезу в попередніх стадіях загоєння рани, також зазнає структурної перебудови та стає більш впорядкованою, функціонально ефективною [5].

Висновки.

Якість зрощення анастомозу залежить від безлічі факторів. Метаболічний стрес, спричинений дефіцитом нутрієнтів, індукує трансформацію коменсальних бактерій, зокрема *E. faecalis*, у вірулентний фенотип. Це означає, що вони будуть продукувати колагенолітичний ензим GelE, який не лише руйнує колаген I-го типу, а й активує MMP-9, який в свою чергу розщеплює колаген IV-го типу. Наслідком такого протеолізу є прискорена деградація матриксу, що призведе до ослаблення та підвищеного ризику повної неспроможності анастомозу в післяопераційний період. Отримані дані змінюють парадигму профілактики ускладнень, зміщуючи фокус із суто хірургічних технік на біологічну корекцію мікрооточення рани. Беручи до уваги роль та важливість факторів росту у процесі загоєння шлунково-кишкового анастомозу, перспективними напрямками досліджень є впровадження моніторингу біомаркерів в періанастомотичній рідині для ранньої діагностики ускладнень, розробка стратегій контрольованого інгібування MMP-9, фармакологічних препаратів, що містять фактори росту та використання нутритивної корекції.

Література

1. Reischl S, Wilhelm D, Friess H, Neumann PA. Innovative approaches for induction of gastrointestinal anastomotic healing: an update on experimental and clinical aspects. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(4):971-980. DOI: [10.1007/s00423-020-01957-1](https://doi.org/10.1007/s00423-020-01957-1).
2. Sparreboom CL, Komen N, Rizopoulos D, Verhaar AP, Dik WA, Wu Z, et al. A multicentre cohort study of serum and peritoneal biomarkers to predict anastomotic leakage after rectal cancer resection. *Colorectal Dis.* 2020;22(1):36-45. DOI: [10.1111/codi.14789](https://doi.org/10.1111/codi.14789).
3. Morgan RB, Shogan BD. The Science of Anastomotic Healing. *Semin Colon Rectal Surg.* 2022;33(2):100879. DOI: [10.1016/j.scrs.2022.100879](https://doi.org/10.1016/j.scrs.2022.100879).
4. Williamson AJ, Alverdy JC. Influence of the Microbiome on Anastomotic Leak. *Clin Colon Rectal Surg.* 2021;34(6):439-446. DOI: [10.1055/s-0041-1735276](https://doi.org/10.1055/s-0041-1735276).
5. Lam A, Fleischer B, Alverdy J. The Biology of Anastomotic Healing-the Unknown Overwhelms the Known. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(9):2160-2166. DOI: [10.1007/s11605-020-04680-w](https://doi.org/10.1007/s11605-020-04680-w).
6. Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, Zaborin A, Lax S, Bethel C, et al. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Sci Transl Med.* 2015;7(286):286ra68. DOI: [10.1126/scitranslmed.3010658](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010658).
7. LaPelusa A, Dave HD. *Physiology, Hemostasis.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
8. Tvaroška I, Selvaraj C, Koča J. Selectins-The Two Dr. Jekyll and Mr. Hyde Faces of Adhesion Molecules-A Review. *Molecules.* 2020;25(12):2835. DOI: [10.3390/molecules25122835](https://doi.org/10.3390/molecules25122835).
9. Zhang F, Qiao S, Li C, Wu B, Reischl S, Neumann PA. The immunologic changes during different phases of intestinal anastomotic healing. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(11):e23493. DOI: [10.1002/jcla.23493](https://doi.org/10.1002/jcla.23493).
10. Rijcken E, Sachs L, Fuchs T, Spiegel HU, Neumann PA. Growth factors and gastrointestinal anastomotic healing. *J Surg Res.* 2014;187(1):202-10. DOI: [10.1016/j.jss.2013.10.013](https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.10.013).
11. Boatman S, Kohn J, Jahansouz C. The Influence of the Microbiome on Anastomotic Leak. *Clin Colon Rectal Surg.* 2023;36(2):127-132. DOI: [10.1055/s-0043-1760718](https://doi.org/10.1055/s-0043-1760718).