

Возможная роль особенностей кишечного микробиома у пациентов с колоректальным раком как причина несостоятельности анастомоза

Косарева П.В.^{1,3}, Конев Р.А.², Годовалов А.П.¹, Сивакова Л.В.¹, Самоделкин Е.И.¹

¹Пермский государственный медицинский университет (ПГМУ) им. акад. Е.А. Вагнера
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

²Городская клиническая больница (ГКБ) № 9
Россия, 426063 г. Ижевск, Промышленная улица, 52

³Пермский государственный национальный исследовательский университет (ПГНИУ)
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: на основе анализа литературных данных определить значимые факторы кишечной непроходимости у пациентов с колоректальным раком (КРР).

Материалы и методы. Проанализировано 84 литературных источника из баз данных Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, а также находящихся в свободном доступе в Google.

Результаты. Обсуждаются преобладающие причины несостоятельности анастомозов после операций по поводу КРР, анализируется роль микробиома в развитии послеоперационных осложнений. Микробиом кишечника больных КРР содержит бактерии, которые в норме не обнаруживаются в физиологических условиях, и сами эти бактерии способствуют развитию заболевания, а также несостоятельности кишечного шва после операции по поводу кишечной непроходимости, прогрессированию процесса канцерогенеза. Этот эффект обусловлен продукцией бактериальных метаболитов, влиянием на иммунную систему человека и конкуренцией с облигатной микрофлорой кишечника. Однако использование медикаментозного лечения, в том числе антибиотиков, приводит к массовой гибели облигатной микрофлоры. Поэтому важен поиск таких препаратов и методов лечения, которые по возможности не оказывают существенного негативного влияния на микробиом, но способны уничтожать патогенные микроорганизмы. Предложена концепция российских авторов, заключающаяся во внутриспросветном применении рифаксими́на-а для профилактики гнойно-септических осложнений и несостоятельности анастомозов при реконструктивных операциях на дистальном отделе толстой кишки.

Заключение. Несостоятельности анастомозов после операций по поводу КРР в значительной мере способствуют специфические для этого контингента пациентов нарушения кишечного микробиоценоза, которые могут быть устранены использованием антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: микробиота кишечника, рак, кишечная непроходимость, несостоятельность анастомоза

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Косарева П.В., Конев Р.А., Годовалов А.П., Сивакова Л.В., Самоделкин Е.И. Возможная роль особенностей кишечного микробиома у пациентов с колоректальным раком как причина несостоятельности анастомоза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):120–131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-120-131>.

Possible role of features of the intestinal microbiome in patients with colorectal cancer as a cause of anastomotic leak

Kosareva P.V.^{1,3}, Konev R.A.², Godovalov A.P.¹, Sivakova L.V.¹, Samodelkin E.I.¹

¹ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner
26, Petropavlovskaya Str., Perm, 614990, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 9
52, Industrial Str., Izhevsk, 426063, Russian Federation

³ Perm State University
15, Bukchireva Str., Perm, 614990, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Following the analysis of literature data, to determine significant factors of intestinal obstruction in patients with colorectal cancer.

Materials and methods. We analyzed 84 literature sources from the Scopus, Web of Science, Google Scholar, and PubMed databases, as well as open access articles on Google.

Results. The predominant causes of anastomotic leaks after operations for colorectal cancer are discussed, the role of the microbiome in the development of postoperative complications is analyzed. The intestinal microbiome of patients with colorectal cancer contains bacteria that are not normally found under physiological conditions. These bacteria contribute to the development of disease, suture failure after surgery for intestinal obstruction, and progression of carcinogenesis. This effect is due to the production of bacterial metabolites, the effect on the human immunity, and competition with obligate intestinal microflora. On the other hand, the use of drug therapy, including antibiotics, leads to mass death of obligate bacteria. Therefore, it is important to search for drugs and treatment methods that, if possible, do not have a significant negative impact on the microbiome, but are capable of destroying pathogenic microorganisms. The concept of Russian authors was proposed, which consists in the intraluminal use of rifaximin- α for the prevention of purulent and septic complications and anastomotic leaks during reconstructive surgeries on the distal colon.

Conclusion. Anastomotic leaks after operations for colorectal cancer are largely facilitated by the imbalance of the intestinal microbiome typical of this group of patients, which can be eliminated by the use of antimicrobial drugs.

Keywords: intestinal microbiota, cancer, intestinal obstruction, anastomotic leak

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Kosareva P.V., Konev R.A., Godovalov A.P., Sivakova L.V., Samodelkin E.I. Possible role of features of the intestinal microbiome in patients with colorectal cancer as a cause of anastomotic leak. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):120–131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-120-131>.

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания толстой кишки в настоящее время в Российской Федерации занимают одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности [1], что отражает общемировую тенденцию [2]. Ежегодно колоректальный рак (КРР) поражает более 250 тыс. человек и является причиной примерно трети смертей от онкологических заболеваний [3].

В формировании КРР определенную роль играет наследственная предрасположенность к заболеванию, в частности, мутация гена *K-Ras* может сопровождаться постоянным уровнем его активности, что позволяет клеткам уклоняться от апоптоза и быстро и неконтролируемо пролиферировать [3]. Вместе с тем большая часть случаев КРР являются спорадическими и в значительной степени связаны с совокупностью управляемых факторов риска окружающей среды [4].

Согласно утверждению Всемирной организации здравоохранения, факторами риска могут являться расовая принадлежность, возраст, неблагоприятный семейный анамнез и генетическая предрасположенность (ответственные менее чем за 25% случаев колоректального рака [5]), предшествующие воспалительные заболевания толстой кишки, в том числе семейный аденоматозный полипоз, аденома [6, 7].

Кишечная непроходимость (КН) при КРР может возникать в результате развития самого заболевания (например, чрезмерного роста опухоли), противораковой терапии как таковой (например, рубцевание после проведения радиотерапии) или в результате других причин [8]. Обычно КН у таких пациентов приводит к тяжелым последствиям, и ее лечение нередко представляет собой большие трудности [9].

Для многих пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта диссеминация брюшной полости опухолевыми клетками (перитонеальный карциноматоз) является обычным способом метастазирования и прогрессирования заболевания. Несмотря на обнадеживающие результаты, показанные циторедуктивной хирургией и внутривнутрибрюшинной химиотерапией, у большинства пациентов, у которых развивается перитонеальный карциноматоз на фоне рака желудочно-кишечного тракта, прогноз неблагоприятный, а злокачественная непроходимость кишечника представляет собой общую терминальную фазу патологического процесса [10]. Прогноз в случае неосложненной карциноматозом перфорации кишки вследствие КН также может стать фатальным, особенно в случае развития фекального перитонита [11]. Несомненно, что злокачественная непроходимость толстой кишки напрямую связана с рецидивами рака и более низкой общей выживаемостью независимо от стадии и адьювантной химиотерапии [12].

Частота несостоятельности анастомоза после операции по поводу КРР варьирует, составляя в среднем до 15% случаев; при этом факторы, приводящие к этому осложнению, различны и могут быть обобщены как факторы со стороны пациента (наличие хронических инфекций, заболеваний внутренних органов и эндокринной системы) и как факторы со стороны хирурга (выбор метода хирургического вмешательства и т.д.) [13–18]. По другим данным, эта частота составляет 4–5% [19], 12% [20]. Известно, что риск несостоятельности анастомоза выше у пациентов мужского пола, нежели у пациентов женского пола [21]. Тем не менее факторы, коррелирующие с КН у пациентов с КРР, при всем своем многообразии остаются неясными, не определен доминирующий фактор [22].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано 84 литературных источника из баз данных Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, а также находящихся в свободном доступе в Google. Анализ литературных данных проводился с учетом этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные подходы к предупреждению КН у пациентов с КРР. Поскольку развитие несостоятельности анастомоза после операции на кишечнике по поводу КРР – опасное для жизни осложнение [23], а отсутствие правильного заживления анастомоза может привести к развитию перитонита, дополнительный уход, который требуется этим пациентам, связан с более длительным пребыванием в стационаре и повышенными экономическими затратами, в категории этих пациентов отмечаются высокие показатели заболеваемости и смертности и менее благоприятный онкологический прогноз, поэтому поиск оптимальных биомаркеров несостоятельности анастомоза, включая микробиологические показатели, чрезвычайно важен [24], тем более, что хирургическая травма, по-видимому, вызывает такие сложные реакции, как генотипические и фенотипические изменения в комменсальной микробиоте, повышающие их патогенный потенциал, что обуславливает разрушение ткани и вызывает несостоятельность анастомоза [25].

Безусловно, адекватное медикаментозное лечение, включая соответствующую инфузионную терапию, раннее начало использования антибиотиков и лечение сопутствующих заболеваний в соответствии с международными рекомендациями, имеют несомненное значение для выздоровления пациента после оперативного вмешательства по поводу КН, ассоциированной с колоректальным раком [11].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что комбинированная периперитонеальная системная антибиотикопрофилактика и пролонгированные местные антибиотики, направленные против распространенных кишечных грамотрицательных и грамположительных патогенов в механически очищенном кишечнике, эффективны для предотвращения несостоятельности кишечного ана-

стомоза [26]. Все вышесказанное свидетельствует о том, что поиск оптимальных путей, подходов, методологических концепций в лечении такого сложного контингента больных, как пациенты с КН, развившейся на фоне КРР, несомненно, продолжает оставаться чрезвычайно актуальным в настоящее время.

Роль кишечной микробиоты в развитии КН на фоне колоректального рака. Нормальная микрофлора. Недавние исследования продемонстрировали, что в кишечнике пациентов с колоректальными опухолями содержится микробиота, отличная от той, которая свойственна физиологическим условиям в толстой кишке, и что эта микробиота может способствовать и возникновению самого злокачественного заболевания, и несостоятельности кишечного шва после оперативного вмешательства по поводу КН, и прогрессированию процесса канцерогенеза [26, 27].

Микробиота состоит из различных бактериальных таксонов, заселяющих эпителиальные барьеры разных органов хозяина. Микробиота (микробиом) — это метаболически активная экосистема, которая взаимодействует с эпителиальными и стромальными клетками и играет важную роль в здоровье человека, выполняя различные функции, такие как продукция важных метаболитов, предотвращение заражения патогенами, контроль чрезмерного роста некоторых групп бактерий для предотвращения изменения местной окружающей среды токсичными бактериями. Кроме того, микробиота важна для активации иммунной системы хозяина. Количество и разнообразие видов микроорганизмов в кишечнике увеличивается в продольном направлении от желудка к толстой кишке [28]. Короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые облигатной микрофлорой, являются основным источником бутирата, пропионата и ацетата, которые используются в качестве источника энергии в кишечнике и помогают пролиферации и дифференцировке эпителиальных клеток кишечника [5].

В последнее десятилетие многочисленные работы установили четкую взаимосвязь между изменениями в составе микробиоты кишечника и различными патологиями человека: ожирение и связанные с ним метаболические нарушения (например, диабет 2-го типа и неалкогольная жировая дистрофия печени), аутоиммунные заболевания (например, диабет 1-го типа и воспалительное заболевание кишечника) и некоторые типы рака характеризуются изменениями в микробиоме и кишечнике [28, 29].

Кроме того, микробиота в значительной степени способствует развитию лимфоидной ткани и может модулировать иммунную систему хозяина, как врожденную, так и адаптивную. Кишечная микро-

биота взаимодействует с элементами иммунного ответа всего организма через дендритные клетки или через стимуляцию эпителиальных рецепторов, даже в отсутствие бактериальной транслокации [30].

По локализации различают два типа кишечной микробиоты: пристеночная (микробиота слизистых оболочек) и просветная микробиота; в настоящее время в большей степени анализируется просветная микрофлора из-за простоты сбора образцов кала, напротив, пристеночную микробиоту обычно исследуют с помощью биопсии кишечной ткани, полученной при эндоскопии [31, 32]. Более того, состав микробиоты варьирует между слоем эпителиальных клеток, слоем слизи и просветом [33].

Именно пристеночная микробиота участвует в стимуляции секреции слизи и в производстве короткоцепочечных жирных кислот, таких как ацетат, бутират и пропионат, которые считаются регуляторами физиологии кишечника и медиаторами иммунной системы макроорганизма. Бутират участвует в метаболизме колоноцитов, усиливает барьерную функцию кишечника за счет увеличения выработки слизи и образования плотных контактов, стимулирует иммунитет слизистых оболочек, а также обладает противовоспалительным и противоопухолевым действием, поскольку подавляет пролиферацию раковых клеток [31, 32]. Противоопухолевый эффект бутирата связан с его ингибирующим действием на ферменты гистондеацетилазы (HDAC), которые способствуют канцерогенезу. Из-за метаболического сдвига раковых клеток в сторону гликолиза неиспользованный бутират накапливается и ингибирует проканцерогенные HDAC. Кроме того, недавние исследования показывают, что бутират может улучшить заживление ткани толстой кишки после операции на животных моделях, особенно в месте повторного соединения концов толстой кишки, анастомоза, после хирургической резекции [32].

Ацетат, продуцируемый анаэробами, в частности *Bifidobacterium*, участвует в механизмах защиты от внешних агентов, таких как инфекция, вызванная энтерогеморрагической кишечной палочкой [31]. Как было показано в эксперименте на крысах, после колэктомии состав пристеночной микрофлоры изменяется со значительным увеличением в микробиоме количества микроорганизмов родов *Enterococcus*, *Escherichia* и (или) *Shigella*. Однако до сих пор неясно, в какой степени изменение пристеночной микрофлоры может отражаться на сдвиге в просветной микрофлоре, выделяемой при проведении бактериологического исследования [31].

Патологические изменения кишечной микрофлоры при КРР. Дисбиоз определяется как аномальное и

преобладающее присутствие патогенов в окружающей среде или изменение рассматриваемой нормальной пропорции различных образцов, составляющих микробиоту. Эта новая «экосистема» также называется патобиомом [30].

Все больше данных указывает на то, что нарушение состава кишечной микробиоты тесно связано с КРР. Недавние исследования выявили *Streptococcus bovis*, энтеротоксигенные *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и *Peptostreptococcus anaerobius* в качестве потенциальных инициаторов колоректального рака [26, 34].

При нарушении баланса нормальной микрофлоры количество кишечных пробиотических видов микроорганизмов, относящихся к родам *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, уменьшается, а количество бактерий, производящих энтеротоксины *Bacteroides*, *Escherichia coli* и *Clostridium difficile*, увеличивается. Бактерии секретируют множество токсических факторов, которые повреждают эпителиальные клетки кишечника, вызывая хронический воспалительный ответ и развитие КРР, в частности путем активации макрофагов слизистой оболочки кишки через М-клетки. Кроме того, хроническое воспаление в условиях высокого уровня окислительного стресса приводит к потере барьерных функций эпителиальных клеток, нарушению гуморального и Т-клеточного местного иммунитета [35].

Изменения баланса кишечных бактерий могут привести к изменениям уровней метаболитов кишечных микроорганизмов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), полифенолы, витамины, катаболиты триптофана и полиамины; аномальные уровни SCFAs и молекул, связанных с метаболизмом аминокислот, подобных полиаминам, участвуют в прогрессировании рака и метастазировании в различных типах опухолей [28]. Эти микробные метаболиты взаимодействуют с иммунной системой хозяина и вызывают высвобождение факторов генотоксической вирулентности. К числу подобных микроорганизмов относятся *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, Enterococcaceae или *Campylobacter*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella* и *Streptococcus gallolyticus* [28, 29, 36]. На сегодняшний день переизбыток *Fusobacterium* в кишечнике может считаться потенциальным биомаркером КРР [29].

Такой микроорганизм, как *Fusobacterium nucleatum*, является наиболее часто наблюдаемым видом в микросреде колоректальной опухоли и влияет на прогрессирование заболевания посредством множества механизмов [37]. Избыточная колонизация

кишечника микроорганизмами рода *Fusobacterium* связана с активацией макрофагов после активации определенных микроРНК, в частности mRNA-21; miRNA-21 активирует интерлейкин-10 (IL-10) и простагландин E2 и вызывает снижение противоопухолевых супрессорных функций Т-клеток. Недавнее исследование показало, что *Fusobacterium* способствует устойчивости к химиотерапии при КРР, воздействуя на рецепторы врожденного иммунитета TLR4 и MYD88, а также специфические mRNA (mRNA18a и mRNA4082), ответственные за активацию аутофагии. Таким образом, пациенты с высоким уровнем *Fusobacterium* более подвержены неудачам химиотерапии и рецидивам заболевания [29]. Так называемая западная диета, богатая сахаром и животными жирами и с низким содержанием клетчатки, в частности, связана с увеличением *Bacteroides* [31]. Увеличение количества *Fusobacterium nucleatum* и *Bacteroides fragilis* тесно связано с возникновением КРР из-за воспалительных механизмов; вместе с тем *Faecalibacterium prausnitzii* является защитным фактором, вырабатывая бутират [38].

Предложена гипотеза о взаимосвязи между *Fusobacterium nucleatum* и КРР, согласно которой предполагаемый патогенный механизм включает активацию сигнального пути β-катенина, вызывающего клеточную пролиферацию (как следствие связывания между FadA и E-кадгеринном, расположенным на клетки кишечного эпителия). *Fusobacterium nucleatum* статистически значительно преобладают у пациентов с КРР по сравнению со здоровыми людьми. Тем не менее количество *F. nucleatum* и *Bacteroides fragilis* (как в образце стула, так и в опухолевой ткани), по-видимому, увеличивается вместе с трансформацией от аденомы к аденокарциноме [30].

Peptostreptococcus ssp. актуальны у пациентов с КРР: недавнее исследование показало, что пациенты с бактериемией, обусловленной *Peptostreptococcus* spp., имеют повышенный риск развития КРР, этот микроорганизм производит много сахаролитических и ферментированных продуктов, в том числе уксусную, изомасляную, изовалериановую и изокапроновую кислоты, и может способствовать кислой и гипоксической микросреде опухоли, что способствует бактериальной колонизации. Тем не менее крупных исследований в этом направлении к настоящему времени не проводилось. Что касается проканцерогенного действия, то известно, что этот микроорганизм посредством воздействия на TLR2 и TLR4 способствует накоплению активных форм кислорода [29, 36].

Peptostreptococcus anaerobius – анаэробные бактерии, избирательно обитающие в избыточном ко-

личестве в просвете толстой кишки и на слизистых оболочках пациентов с КРР, но ее механизмы патогенного и канцерогенного воздействия остаются неустановленными. На сегодняшний день известно, что *P. anaerobius* прикрепляются к слизистой оболочке кишки и ускоряют развитие КРР в эксперименте у мышей ArcMin /+.

Исследования *in vitro* и просвечивающая электронная микроскопия демонстрируют, что *P. anaerobius* избирательно прикрепляется к клеточным линиям КРР (HT-29 и Caco-2) по сравнению с нормальными эпителиальными клетками толстой кишки (NCM460) посредством белка клеточной стенки *P. anaerobius*, который напрямую связывается с клетками толстой кишки через интегрин $\alpha 2/\beta 1$ -рецептор, часто сверхэкспрессируемый в опухолях КРР человека и клеточных линиях. Взаимодействие между PCWBR2 и интегрином $\alpha 2/\beta 1$ индуцирует активную пролиферацию клеток, в том числе с участием пути активации ядерного фактора κB (NF- κB), который, в свою очередь, вызывает провоспалительную реакцию, на что указывают повышенные уровни цитокинов, таких как IL-10 и интерферон гамма, в опухолях мышей ArcMin /+, получавших *P. anaerobius*. Выявленная взаимосвязь может являться перспективной терапевтической мишенью при лечении колоректального рака [39].

Streptococcus gallolyticus (*Streptococcus bovis*) выявляются примерно у 20–50% пациентов с колоректальным раком, в то время как в популяции его распространенность в данном биотопе составляет не более 5% [5].

Отмечается рост энтеротоксигенного варианта *Bacteroides fragilis* в образцах кала пациентов с КРР; *B. fragilis* разрушает белок E-cadherin и активирует передачу сигналов ядерного β -катенина и индуцирует экспрессию c-Myc и клеточную пролиферацию [5]. Токсин *B. fragilis* активирует сигнальные пути Wnt и NF- κB и усиливает высвобождение эпителием провоспалительных молекул [28]. Присутствие энтеротоксигенных *B. fragilis*, а также *F. nucleatum* в слизистой оболочке толстой кишки связано с более тяжелой стадией КРР, связанной с повышенными уровнями медиаторов воспаления, включая MMP-9 [40].

Бактероиды, особенно в сочетании с *Escherichia coli*, имеют несомненное значение в развитии КРР (что было подтверждено в экспериментах на мышах), в том числе его семейных форм. Среди механизмов упоминается и действие через активацию NF- κB , и деградация муцина. Но самостоятельно, вне ассоциаций с другими бактериями, они, как правило, не проявляют канцерогенных свойств [29].

Сама по себе *E. coli* характеризуются экспрессией генотоксинов, таких как цикломодулины Cif (фактор ингибирования клеточного цикла), цитотоксический некротизирующий фактор (CNF-1) или колибактин; в колоноцитах также CNF-1 влияет на актиновый цитоскелет, вызывая обратимое клеточное старение, которое потенциально связано с хромосомными абберациями и геномной нестабильностью [29].

Колибактин – еще один генотоксин бактериального происхождения, который может вмешиваться в клеточный цикл и способствовать пролиферации эпителиальных клеток через повреждение ДНК, мутации и геномную нестабильность, а затем и рост опухоли [5]. Более высокая экспрессия генов токсина *B. fragilis* и колибактина была обнаружена у пациентов с семейным аденоматозным полипозом по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, некоторые микробные метаболиты, полученные с пищей, могут вызывать генотоксические и цитотоксические эффекты. Сообщалось, что *Clostridium*, *Bacteroides* и *E. coli* обладают такой способностью [30]. Некоторые штаммы *E. coli* и *B. fragilis* продуцируют генотоксины [30].

У пациентов с колоректальным раком *Ruminococcus bromii*, *Clostridium clostridioforme* и *Bifidobacterium longum* менее распространены по сравнению с нормальной популяцией [5]. Так, *S. bovis/gallolyticus* может колонизировать и расти в тканях толстой кишки посредством связывания коллагена и гистонподобного белка А с коллагеном I, IV, фибронектином, фибриногеном в тканях толстой кишки [5], а также действует посредством активации NF- κB и IL-8 [29]. *Clostridium difficile* в настоящее время является наиболее частой причиной инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с увеличением распространенности, тяжести и смертности нозокомиальной и внебольничной инфекции, вызванной клостридиями, которая составляет примерно одну треть всех клостридиальных инфекций. Также наблюдается повышенная частота бессимптомной колонизации, особенно у пациентов из группы высокого риска [41].

О роли клостридий в этом процессе свидетельствуют исследования отдельных авторов. Патогенная микрофлора ответственна за избыток свободных радикалов, в особенности это касается *Enterococcus faecalis* [5]. Токсин *E. coli* (токсин колибактина) вызывает перекрестные связи и двухцепочечные разрывы ДНК [28]. Вирулентность такого агрессивного микроорганизма, как *Pseudomonas aeruginosa*, регулируется наличием специфических продуктов ферментации [33].

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ВИРУСОВ И ГРИБОВ В ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ

Микробиом кишечника не ограничивается только бактериями, но также включает вирусы и микроскопические грибки, и существует высокая нагрузка вирусной ДНК в опухолях по сравнению с нормальной доброкачественной тканью, это, в основном, касается таких вирусных инфекций как папилломавирусные, полиомавирусные инфекции человека, вирусы герпеса человека [28]. Кроме того, актуальны также *Orthobunyavirus*, *Inovirus* и *Tunalikevirus*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* и генотоксические *Escherichia coli*, которые участвуют в формировании колоректального рака. Причем на ранних и поздних стадиях развития рака механизмы влияния микроорганизмов на прогрессирование болезни различны [28].

Метаболиты микробиоты. В то время как некоторые бактерии, такие как *F. nucleatum*, *E. coli* или *B. fragilis*, напрямую взаимодействуют с хозяином, связываясь с рецепторами на опухолевых или иммунных клетках, многие эффекты, вызванные бактериями, могут быть вызваны секретируемыми метаболитами. Микробиом кишечника является огромным источником секреторных белков и метаболитов, составляющих общий резервуар метаболитов в микросреде опухоли [29].

В процессе канцерогенеза воспалительные цитокины (IL-6 и другие) [42] и хемокины, продуцируемые раковыми клетками, привлекают незрелые миелоидные клетки и хелперные Т-клетки, участвующие в воспалении. Проонкогенное микроокружение характеризуется синтезом факторов роста и ангиогенных факторов и ферментов ремоделирования тканей, а также подавлением противоопухолевого Т-клеточного ответа, способствующих прогрессированию опухоли. При дисбиозе повышается проницаемость кишечной стенки, липополисахариды клеточной стенки некоторых бактерий проникают в организм хозяина, что побуждает иммунную систему секретировать цитокины и запускать каскад реакций, которые в конечном итоге приводят к воспалению. Местное воспаление способствует прогрессированию опухоли за счет протуморигенных цитокинов и хемокинов, которые действуют как факторы роста и способствуют ангиогенезу [28].

Вообще влияние измененной микробиоты неоднозначно. Так, *F. nucleatum* ассоциируется с более низким уровнем CD3+ Т-клеток, повышенной продукцией фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-6, IL-12 и IL-17 (все они обладают проонкогенным эффектом), участвующих во многих иммунных реакциях. Тем не менее белок Far2, продуцируемый

этим микроорганизмом, способен предотвращать противоопухолевый эффект NK-клеток и других Т-клеток, связывающихся с ингибирующими рецепторами [30].

Напротив, некоторые микроорганизмы, по-видимому, обладают прямым защитным действием против роста опухоли, например, те, которые продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (бутират или ацетат). Согласно ранее опубликованным данным, *Bifidobacterium*, по-видимому, способны ингибировать прогрессирование опухоли, снижая уровень инфицирования энтеропатическими микроорганизмами и уменьшая продукцию продуктов желчи. Более того, некоторые микробы могут проявлять противоопухолевую активность благодаря взаимодействию с иммунной системой. Этот положительный эффект связан со стимуляцией фагоцитов, усилением цитотоксичности NK и увеличением выработки иммуноглобулинов, включая IgA (который способствует активности слизистого барьера). Данные экспериментальных исследований показывают, что *Bifidobacterium* могут способствовать и противоопухолевому иммунному ответу, ингибируя сигнальный путь NF- κ B. Точно так же *Faecalibacterium prausnitzii* может иметь положительный эффект за счет индукции секреции IL-10 и модуляции ответа Treg. Так, IL-10 способен контролировать пролиферацию Th17-клеток, останавливая прогрессирование рака. Кроме того, IL-10 подавляет продукцию TNF- α и экспрессию iNOS [30].

Колоректальный рак обычно лечат цитотоксическими средствами, такими как 5-фторурацил, капецитабин и оксалиплатин, которые препятствуют репликации ДНК. Противоопухолевые препараты на основе платины, такие как оксалиплатин, вызывают серьезную токсичность для многих систем органов, включая кишечник. Его токсичность также влияет на микробиом кишечника через повреждение быстро регенерирующих клеток слизистой оболочки кишечника, нарушение иммунологических барьеров и изменение цитокинов окружающей среды и маркеров воспаления. Доказано, что высокое содержание *F. nucleatum* способствует химиорезистентности КРР, поскольку *F. nucleatum* прикрепляется к эпителиальному E-кадгерину хозяина, способствуя колоректальному канцерогенезу через адгезию фузобактерий. Также было обнаружено, что *F. nucleatum* опосредует химиорезистентность посредством нацеливания на специфические микро-РНК и элементы аутофагии. Его прямая связь с рецидивом КРР даже была предложена как метод прогнозирования исходов для пациентов или изменения химиотерапевтических режимов [40].

Колоректальный рак, таким образом, характеризуется измененной продукцией бактериальных метаболитов, непосредственно участвующих в метаболизме рака. Новые данные свидетельствуют о том, что диета с высоким содержанием клетчатки и полиненасыщенными жирными кислотами, полифенолами и пробиотиками, которые, как известно, регулируют микробиоту кишечника, может быть не только потенциальным механизмом снижения риска КРР в условиях первичной профилактики, но и способствовать усилению ответа на терапию рака при использовании в качестве адьюванта к традиционному лечению заболевания [28].

Измененный в послеоперационном периоде состав микробиоты кишечника может привести к серьезным осложнениям, включая несостоятельность анастомоза и инфекции области хирургического вмешательства; кроме того, кишечная микробиота может использоваться как возможный биомаркер в прогнозировании отдаленных результатов после хирургического лечения колоректального рака [43].

Таким образом, микробиота кишечника пациентов после колоректальной хирургии меняется вследствие хирургического стресса; развитие осложнений после хирургического вмешательства на кишке по поводу КРР (включая несостоятельность анастомоза и инфекции области хирургического вмешательства) может зависеть от бактериальных сдвигов, которые также могут влиять на прогноз и выживаемость у пациентов с послеоперационным колоректальным раком [43].

В течение 60 лет накапливались доказательства того, что несостоятельность анастомоза вызывается патогенными микроорганизмами, классическими примерами которых являются *E. faecalis* и *P. aeruginosa*, которые обладают способностью расщеплять коллаген и (или) расщеплять металлопротеиназу 9 (ММП-9) матрицы клетки хозяина [26]. Специфические бактериальные инфекции увеличивают риск несостоятельности анастомоза. В частности, установлена несомненная роль *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* (как бактерии, сильно влияющие на коллаген), при этом более эффективны оказались местно вводимые антибиотики [24].

Несостоятельность анастомоза, являющаяся весьма серьезной проблемой [44], в настоящее время связывают с *Enterococcus faecalis*, поскольку этот патоген обладает высокой активностью коллагеназы и активирует ММП-9, которые вносят основной вклад в разрушение тканей и воспаление кишечника. Металлопротеиназы представляют собой группу протеолитических ферментов, которые опосредуют деградацию внеклеточного матрикса и регулируют

высвобождение факторов роста, хемокинов и белков адгезии. Было показано, что высокие уровни ММП-9, желатиназы ММП с коллагеном IV типа в качестве основного субстрата являются маркером инвазии и ухудшают онкологический исход у пациентов с колоректальным раком. Тот факт, что штаммы *E. faecalis*, по-видимому, играют важную роль в патогенезе несостоятельности анастомоза и остаются в тканях анастомоза, несмотря на современные методы подготовки кишечника к операции, предполагает, что одним из упускаемых из виду элементов местного рецидива может быть подавление микробиома и наличие микробиома. Эти продуцирующие коллагеназу штаммы *E. faecalis* могут и взаимодействовать с резидентными макрофагами [30, 40]. Несостоятельность анастомоза при колоректальном раке ассоциирована не только с *Enterococcus* spp., микроорганизмами, продуцирующими β-лактамазу, но и с *Escherichia* spp. как наиболее распространенными патогенами [45].

Для несостоятельности кишечного анастомоза имеют значение также семейства Bacteroidaceae и Lachnospiraceae [46], *Clostridium difficile*, продуцирующие коллагеназу [30, 41]. Было обнаружено, что высокая численность *Bacteroides fragilis* связана с более неблагоприятным прогнозом, тогда как невысокая численность *Prevotella*, *Bacteroides* и *Faecalibacterium prausnitzii*, по-видимому, прогностически более благоприятный фактор [47].

Влияние колоректальной хирургии на микробиоту кишечника. На сегодняшний день влияние колоректальной хирургии на микробиоту кишечника полностью не выяснено [43]. Использование изотонических слабительных (например, полиэтиленгликоля) в качестве предоперационной подготовки, несомненно, оказывает отрицательное влияние на микробиоту; при этом при благоприятном стечении обстоятельств у неонкологических пациентов, получивших подобную предоперационную подготовку, показатели кишечной микробиоты приближаются к нормальным в среднем к 14-м сут после операции [43]. Установлено, что у пациентов с КРР отмечается увеличение количества *E. coli* и *Staphylococcus* в послеоперационном периоде [43].

Периоперационные препараты также могут изменять состав микробиома. Антациды нейтрализуют желудочную секрецию, что может нарушать баланс кислоточувствительных организмов в кишечнике. Вазоактивные препараты, которые часто используются в критических состояниях, могут вызывать гипоксию кишки, оказывающую влияние на бактериальную вирулентность. Опиоиды нарушают перистальтику и моторику желудочно-кишечного трак-

та, тем самым уменьшая механическое удаление из просвета избытка бактерий. Это может привести к кишечной непроходимости, дисбиозу и (или) избыточному бактериальному росту.

Периоперационные вмешательства могут вызвать усиленное размножение вирулентных бактериальных штаммов (например, *Enterococcus*, *Pseudomonas*), способных трансформироваться в штаммы с более агрессивным фенотипом, разрушающим ткани. Эти изменения могут способствовать развитию несостоятельности анастомоза [33]. Вместо «агрессивной» предоперационной подготовки солевыми слабительными и антибиотиками широкого спектра действия в настоящее время рассматривается «нежное» очищение кишечника пищевыми добавками и немикробицидными антивирулентными средствами, а не массовое уничтожение микробиома, как это принято в настоящее время. Положительный опыт выражается в снижении количества бактерий Enterobacteriaceae у данного контингента больных [40]. Рассматриваются также углеводные пищевые добавки, подавляющие вирулентность *P. aeruginosa* и *E. faecalis* и *Serratia marcescens*, не влияя на их рост [40].

Тем не менее в одном из современных обзоров, проведенных в соответствии с рекомендациями и принципами Оксфордского центра доказательной медицины (использованные базы данных включали PubMed, Cochrane Library, Embase, Scopus и Google Scholar) и посвященном обобщению опубликованных данных о профилактике несостоятельности анастомоза после колоректальной хирургии, утверждается, что механическая подготовка кишечника не снижает риска развития несостоятельности анастомоза, равно как и выбор хирургического доступа и тактики, исключая низкую перевязку нижней брыжеечной артерии; а вот использование перорального антибиотика снижает частоту несостоятельности анастомоза [48].

Отдельные авторы рекомендуют использовать антибиотики в послеоперационном периоде, действующие на *Escherichia coli* и *Enterococci* как на наиболее частые патогены [49, 50]. Хотя некоторые современные авторы предлагают использовать в качестве предоперационной подготовки такие антибиотики, как гентамицин в сочетании с эритромицином [20].

В последних исследованиях зарубежных авторов проводятся данные о сравнительной эффективности разных пероральных антибиотиков – как селективных, так и широкого спектра действия. Известно, что селективные антибиотики нацелены только на определенные (аэробные, грамотрицательные) бактерии, в то время как местные анаэробные бактерии

остаются в основном нетронутыми. Недостатком антибиотиков широкого спектра действия является то, что они вызывают более обширное уничтожение бактерий, что может привести к микробному дисбактериозу [51].

В качестве схем приводятся следующие: канамицин и метронидазол перорально в сочетании с парентеральным введением цефметазола коротким курсом, канамицин с эритромицином перорально плюс парентерально цефотиам в течение 48 ч, канамицин с эритромицином перорально и цефметазолом парентерально, полимиксин В с тобрамицином и амфотерицином В перорально и цефуроксим внутривенно и т.д. [51].

Многие авторы отдают предпочтение местному (пероральному или внутрипросветному) использованию антибиотиков в этой ситуации [52, 53]. Российские авторы сообщают об успешном внутрипросветном применении суспензии «Альфа Нормикс» (рифаксимина-α) для профилактики гнойно-септических осложнений и несостоятельности анастомозов при реконструктивных операциях на дистальных отделах толстой кишки [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день является несомненной роль патобиома в формировании КН и несостоятельности шва при анастомозе, а также то, что использование антибиотиков само может нарушать эндогенный микробиом и вызывать устойчивость патогенов к антибиотикам. Поэтому важен поиск таких медикаментозных средств и методов лечения, которые по возможности не оказывают значимого отрицательного влияния на микробиом, но способны уничтожить патогенные микроорганизмы [25] и, тем самым, препятствовать несостоятельности кишечного шва и прогрессированию рака.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность); под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019:250.
2. Sawicki T., Ruszkowska M., Danielewicz A., Nied'zwiedzka E., Arłukowicz T., Przybyłowicz K.E. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers*. 2021;13(9):2025. DOI: 10.3390/CANCERS13092025.
3. Hull R., Francies F.Z., Oyomno M., Dlamini Z. Colorectal cancer genetics, incidence and risk factors: in search for targeted therapies. *Cancer Management and Research*. 2020;12:9869–9882. DOI: 10.2147/CMAR.S251223.

4. Keum N.N., Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(12):713–732. DOI: 10.1038/S41575-019-0189-8.
5. Jahani-Sherafat S., Alebouyeh M., Moghim S., Ahmadi Amoli H., Ghasemian-Safaei H. Role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer; a review article. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2018;11(2):101–109.
6. Hamoya T., Fujii G., Miyamoto S., Takahashi M., Totsuka Y., Wakabayashi K. et al. Effects of NSAIDs on the risk factors of colorectal cancer: a mini review. *Genes and Environment*. 2016;38:6. DOI: 10.1186/S41021-016-0033-0.
7. Macrae F.A., Goldberg R.M., Seres D., Savarese D.M.F. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. Literature review current through: Aug. 2021. This topic last updated: Aug.30,2021.
8. Yu K., Liu L., Zhang X., Zhang Z., Rao B., Chen Y. et al. Surgical and conservative management of malignant bowel obstruction: outcome and prognostic factors. *Cancer Manag. Res.* 2020;12:7797–7803. DOI: 10.2147/CMAR.S256219.
9. Karakaş D.Ö., Yeşiltaş M., Gökçek B., Eğin S., Hot S. Etiology, management, and survival of acute mechanical bowel obstruction: Five-year results of a training and research hospital in Turkey. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019;25(3):268–280. DOI: 10.14744/TJTES.2019.44834.
10. Franke A.J., Iqbal A., Starr J.S., Nair R.M., George T.J. Jr. Management of malignant bowel obstruction associated with GI cancers. *J. Oncol. Pract.* 2017;13(7):426–434. DOI: 10.1200/JOP.2017.022210.
11. Pisano M., Zorcolo L., Merli C. et al. 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. *World J. Emerg. Surg.* 2018;3:36. DOI: 10.1186/S13017-018-0192-3.
12. Munakata Sh., Murai Y., Koizumi A., Kato H., Yamamoto R., Ueda Sh. et al. Long-term outcomes of colorectal cancer patients with and without malignant large-bowel obstruction. *Colorect. Cancer*. 2018;7(2). DOI: 10.2217/CRC-2018-0001.
13. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Валеев А.И., Бухалова В.А. Лечение несостоятельности швов колоректального анастомоза: возможно ли сохранить анастомоз? *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17(1):92–98. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-92-98.
14. Climent M., Martin S.T. Complications of laparoscopic rectal cancer surgery. *Mini-invasive Surg.* 2018;2:45. DOI: 10.20517/2574-1225.2018.62.
15. An V., Chandra R., Lawrence M. Anastomotic failure in colorectal surgery: where are we at? *Indian J. Surg.* 2018;80(2):163–170. DOI: 10.1007/S12262-018-1745-0.
16. Söderbäck H., Gunnarsson U., Martling A. Incidence of wound dehiscence after colorectal cancer surgery: results from a national population-based register for colorectal cancer. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2019;34(10):1757–1762. DOI: 10.1007/S00384-019-03390-3.
17. Weledji E.P. Is patient factor more important than surgeon-related factor in sepsis prevention in colorectal surgery? *International Journal of Surgery Open*. 2018;12:29–36. DOI: 10.1016/J.IJSO.2018.07.001.
18. Wallace B., Schuepbach F., Gaukel S., Marwan A.I., Staerckle R.F., Vuille-dit-Bille R.N. Evidence according to Cochrane Systematic Reviews on Alterable Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Hindawi*. 2020.2020:9057963. DOI: 10.1155/2020/9057963.
19. Zhang G., Lian R., Sun L., Liu H., Wang Y., Zhou L. Redefined hyponatremia as a marker to exclude the diagnosis of anastomotic leakage after colorectal cancer surgery. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(8):1–10. DOI: 10.1177/0300060520950565.
20. Broda M., Schlesinger N.H. Prevention of anastomotic leak following surgical treatment for rectal cancer. *Dan. Med. J.* 2020;67(10):A04200286.
21. Zhou C., Wu X.-R., Liu X.-H., Chen Y.-F., Ke J., He X.-W. et al. Male gender is associated with an increased risk of anastomotic leak in rectal cancer patients after total mesorectal excision. *Gastroenterology Report*. 2018;6(2):137–143. DOI: 10.1093/GASTRO/GOX039.
22. Lv X., Yu H., Gao P., Song Y., Sun J., Chen X. et al. A nomogram for predicting bowel obstruction in preoperative colorectal cancer patients with clinical characteristics. *World J. Surg. Onc.* 2019;17(1):21. DOI: 10.1186/S12957-019-1562-3.
23. Gessler B., Eriksson O., Angenete E. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2017;32(4):549–556. DOI: 10.1007/S00384-016-2744-X.
24. Gray M., Marland J.R.K., Murray A.F., Argyle D.J., Potter M.A. Predictive and diagnostic biomarkers of anastomotic leakage: a precision medicine approach for colorectal cancer patients. *J. Pers. Med.* 2021;11(6):471. DOI: 10.3390/JPM11060471.
25. Althumairi A.A., Canner J.K., Pawlik T.M., Schneider E., Nagarajan N., Safar B., Efron J.E. Benefits of Bowel Preparation Beyond Surgical Site Infection: A Retrospective Study. *Ann Surg.* 2016;264(6):1051–1057. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001576.
26. Cheng W.Y., Wu C.-Y., Yu J. The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe? *Gut*. 2020;69(10):1867–1876. DOI: 10.1136/GUTJNL-2020-321153.
27. Phillips B. Reducing gastrointestinal anastomotic leak rates: review of challenges and solutions. *Open Access Surgery*. 2016;9:5–14. DOI: 10.2147/OAS.S54936.
28. Sánchez-Alcoholado L., Ramos-Molina B., Otero A., Laborda-Illanes A., Ordóñez R. et al. The role of the gut microbiome in colorectal cancer development and therapy response. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1406. DOI: 10.3390/CANCERS12061406.
29. Ternes D., Karta J., Tsenkova M., Wilmes P., Haan S., Letailier E. Microbiome in colorectal cancer: how to get from meta-omics to mechanism? *Trends in Microbiology*. 2020;28(5):401–423. DOI: 10.1016/J.TIM.2020.01.001.
30. Bartolini I., Risaliti M., Ringressi M.N., Melli F., Nannini G., Amedei A. et al. Role of gut microbiota-immunity axis in patients undergoing surgery for colorectal cancer: Focus on short and long-term outcomes. *World J. Gastroenterol.* 2020;26(20):2498–2513. DOI: 10.3748/WJG.V26.I20.2498.
31. Agnes A., Puccioni C., D’Ugo D. The gut microbiota and colorectal surgery outcomes: facts or hype? A narrative

- review. *BMC Surg.* 2021;21(1):83. DOI: 10.1186/S12893-021-01087-5.
32. Hajjar R., Richard C.S., Santos M.M. The role of butyrate in surgical and oncological outcomes in colorectal cancer. *American Journal of Physiology.* 2021Apr.1;320(4):G601–G608. DOI: 10.1152/AJPGI.00316.2020.
33. Gershuni V.M., Friedman E.S. The microbiome-host interaction as a potential driver of anastomotic leak. *Current Gastroenterology Reports.* 2019;21(1):4. DOI: 10.1007/S11894-019-0668-7.
34. Saus E., Iraola-Guzmán S., Willis J.R., Brunet-Vega A., Gabaldón T. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Molecular Aspects of Medicine.* 2019;69:93–106. DOI: 10.1016/J.MAM.2019.05.001.
35. Si H., Yang Q., Hu H., Ding C., Wang H., Lin X. Colorectal cancer occurrence and treatment based on changes in intestinal flora. *Seminars in Cancer Biology.* 2021;70:3–10. DOI: 10.1016/J.SEMCANCER.2020.05.004.
36. Clos-García M., García K., Alonso C., Iruarrizaga-Lejarreta M., D'Amato M., Crespo A et al. Integrative analysis of fecal metagenomics and metabolomics in colorectal cancer. *Cancers.* 2020;12(5):1142. DOI: 10.3390/cancers12051142.
37. Kasper S.H., Morell-Perez C., Wyche T.P. Colorectal cancer-associated anaerobic bacteria proliferate in tumor spheroids and alter the microenvironment. *Sci. Rep.* 2020;10(1):5321. DOI: 10.1038/S41598-020-62139-Z.
38. Morais de Sousa D.J., Cardoso de Sousa L.L., Fontenele L.C., Nogueira T.R. Betânia de Jesus e Silva de Almendra Freitas Gut microbiota in colorectal cancer: Evidence from observational studies. Microbiota intestinal en el cáncer colorrectal: Evidencia de estudios observacionales. *Rev. Chil. Nutr.* 2020;47(6):1009–1017. DOI: 10.4067/S0717-75182020000601009.
39. Long X., Wong C.C., Tong L., Chu E.S.H., Szeto C.H., Go M.Y.Y. et al. Peptostreptococcus anaerobius promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity. *Nat. Microbiol.* 2019;4(12):2319–2330. DOI: 10.1038/S41564-019-0541-3.
40. Gaines S., Shao C., Hyman N., Alverdy J.C. Gut microbiome influences on anastomotic leak and recurrence rates following colorectal cancer surgery. *Br. J. Surg.* 2018;105(2):e131–e141. DOI: 10.1002/BJS.10760.
41. Baker S.E., Monlezun D.J., Ambroze W.L., Margolin D.A. Anastomotic leak is increased with clostridium difficile infection after colectomy: machine learning-augmented propensity score modified analysis of 46 735 patients. *The American Surgeon.* 2022;88(1):74–82. DOI: 10.1177/0003134820973720.
42. Grewal S., Korthouwer R., Bögels M., Braster R., Heemskerk N., Budding A.E. et al. Spillage of bacterial products during colon surgery increases the risk of liver metastases development in a rat colon carcinoma model. *Oncol. Immunology.* 2018;7(9):e1461302. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1461302.
43. Koliarakis I., Athanasakis E., Sgantzios M., Mariolis-Sapsakos T., Xynos E., Chrysos E. et al. Intestinal microbiota in colorectal cancer surgery. *Cancers.* 2020;12(10):3011. DOI: 10.3390/CANCERS12103011.
44. Kent I., Jahansouz C., Ghuman A., Shpitz B., Kidron D., Yaffe V. et al. Human oral mucosal stem cells reduce anastomotic leak in an animal model of colonic surgery. *Eur. Surg. Res.* 2021;62(1):32–39. DOI: 10.1159/000514987.
45. Lohsiriwat V., Assawasirisin C. Anastomotic leakage following colorectal cancer surgery: incidence, presentation, pathogens, treatment and outcome. *J. Med. Assoc. Thai.* 2020;103(5):6–11.
46. Van Praagh J.B., de Goffau M.C.P., Bakker I.S., van Goor H., Harmsen H.J.M., Olinga P. et al. Mucus microbiome of anastomotic tissue during surgery has predictive value for colorectal anastomotic leakage. *Annals of Surgery.* 2019;269(5):911–916. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002651.
47. Lauka L., Reitano E., Carra M.C. Role of the intestinal microbiome in colorectal cancer surgery outcomes. *World J. Surg. Onc.* 2019;17(1):204. DOI: 10.1186/S12957-019-1754-X.
48. Chaouch M.A., Kellil T., Jeddi C., Saidani A., Chebbi F., Zouari K. How to Prevent Anastomotic Leak in Colorectal Surgery? A Systematic Review. *Annals of Coloproctology.* 2020;36(4):213–222. DOI: 10.3393/AC.2020.05.14.2.
49. Yang G., Woo Kim C., Lee S.-H. Patterns of antibiotics and pathogens for anastomotic leakage after colorectal cancer surgery. *Korean Journal of Clinical Oncology.* 2019;15(2):79–85. DOI: 10.14216/KJCO.19015.
50. Kayano H., Nomura E., Ueda Y., Kuramoto T., Machida T., Mukai M. et al. Short- and Long-term outcomes of 2-step stapled intracorporeal versus extracorporeal anastomosis in laparoscopic colectomy for colon cancer. *Anticancer Research.* 2019;39(11):6393–6401. DOI: 10.21873/ANTICANCER.13853.
51. Grewal S., Reuvers J.R.D., Abis G.S.A., Otten R.H.J., Kazemier G., Stockmann H.B.A.C. et al. Oral antibiotic prophylaxis reduces surgical site infection and anastomotic leakage in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Biomedicine.* 2021;9(9):1184. DOI: 10.3390/BIOMEDICINES9091184.
52. Holubar S.D., Hedrick T., Gupta R. American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) joint consensus statement on prevention of postoperative infection within an enhanced recovery pathway for elective colorectal surgery. *Perioper. Med.* 2017;6:4. DOI: 10.1186/s13741-017-0059-2.
53. Wirth U., Rogers S., Haubensack K., Schopf S. Local antibiotic decontamination to prevent anastomotic leakage short-term outcome in rectal cancer surgery. *International Journal of Colorectal Disease.* 2018;33(5):53–60. DOI: 10.1007/S00384-017-2933-2.
54. Грошилин В.С., Мартынов Д.В., Набока Ю.Л., Бакуляров М.Ю., Мрыхин Г.А. Коррекция дисбиотических нарушений при диверсионном проктите: возможности внутрипросветной санации и профилактика осложнений после восстановительных операций. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(6):36–48. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-36-48.

Вклад авторов

Косарева П.В., Конев Р.А. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Годовалов А.П. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи. Сивакова Л.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Самоделкин Е.И. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Косарева Полина Владимировна – д-р мед. наук, профессор, профессор, и.о. зав. кафедрой пропедевтики детских болезней, ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера; профессор, кафедра неорганической химии, химической технологии и техноферной безопасности, ПГНИУ, г. Пермь, perm-bagira@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0853-925X>

Конев Роман Андреевич – гл. врач, ГКБ № 9, г. Ижевск, cancer500@mail.ru

Годовалов Анатолий Петрович – канд. мед. наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь, agodovalov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5112-2003>

Сивакова Людмила Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии, ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь, sivakova.lv@yandex.ru

Самоделкин Евгений Иванович – профессор, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии, ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь, sei-p@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0976-8863>

(✉) **Конев Роман Андреевич**, cancer500@mail.ru

Поступила в редакцию 22.12.2022;
одобрена после рецензирования 12.01.2023;
принята к публикации 16.02.2023