

Д.Л. Кранин<sup>1</sup>, Н.И. Фёдорова<sup>2\*</sup>, С.П. Казаков<sup>1</sup>, Д.А. Назаров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко», г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Российская детская клиническая больница», лаборатория клинической бактериологии, г. Москва

## ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

### Резюме

Интерес к проблеме дисбиотических нарушений ЖКТ возрастает в современной медицине, однако представители микрофлоры изучаются уже более 100 лет. Микробиоценоз кишечника играет значимую роль в поддержании и восстановлении здоровья человека, что особенно важно в послеоперационном периоде. Доказано, что у больных хирургического профиля развитие дисбактериоза кишечника отрицательно влияет на течение послеоперационного периода: ухудшается качество жизни пациента в результате появления болей в животе, тошноты, частых позывов на дефекацию или, наоборот, в результате склонности к запорам. В статье приведена характеристика развившихся дисбиотических состояний у больных после хирургического лечения ИБС. Приведены результаты применения пробиотических препаратов у таких больных, показана эффективность выбранной комбинации пробиотиков в нормализации кишечной микрофлоры в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** дисбактериоз кишечника, пробиотики, аортокоронарное шунтирование.

### Abstract

Interest in the problem dysbiotic disorders of the gastrointestinal tract increases in modern medicine, however, representatives of the microflora have been studied for over 100 years. Microbiocenosis intestine plays an important role in maintaining and restoring human health, which is particularly important in the postoperative period. Proved that surgical patients develop intestinal dysbiosis adversely affects the postoperative period: deteriorating quality of life as a result of abdominal pain, nausea, frequent urges to defecate or, conversely, as a result of a tendency to constipation. The article describes the characteristics evolved dysbiotic conditions in patients after surgical treatment of coronary heart disease. The results of the application of probiotics in these patients, demonstrated the efficacy of the selected combination of probiotics in the normalization of intestinal microflora in the postoperative period.

**Key words:** *intestinal dysbiosis, probiotics, coronary artery bypass grafting.*

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИК — искусственное кровообращение, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Проблема микробиологических нарушений кишечника приобретает в современной медицине всё большую актуальность, в том числе в кардиохирургической практике. Каждый год в мире проводятся более 800 000 операций реvascularизации миокарда, из них более 80% в условиях ИК. Высокая инвазивность таких операций отражается и на функциональном состоянии кишечника, приводя к дисбалансу свойственной ему микрофлоры. Дисбактериоз кишечника при хирургическом лечении ИБС развивается в результате воздействия на пациента следующих экзо- и эндогенных факторов: хирургическая травма, контакт крови с чужеродной поверхностью контура аппарата ИК, интраоперационное нарушение микроциркуляции и вызванная им транзиторная ишемия, ослабление резистентности макроорганизма, спровоцированное как болезнью, так и медикаментозной терапией, изменением качества и характера питания во внутрибольничных условиях. Из 26 оперированных кардиохирургических пациентов гипоперфу-

зия слизистой кишечника регистрируется к концу операции в 16 случаях (62%) (M.G. Mythen, 1993). Применение ИК, с одной стороны, позволяет оперировать на открытом сердце, с другой, неизбежно приводит к серьёзным патофизиологическим нарушениям. Возникающее во время операции снижение объёма циркулирующей крови сопряжено с тканевой гипоксией внутренних органов, в том числе кишечника и отражается на его микробиологическом благополучии. Отсутствие механизма саморегуляции кровяного давления в кишечнике приводит к тому, что эпителиальные клетки кишечных ворсин оказываются весьма чувствительны к гипоксии. Местные гемодинамические нарушения и ишемия во время операции, оказывая пагубное воздействие на кишечный эпителий, могут привести к некрозу эпителиальных клеток. Более того, в результате устойчивой вазоконстрикции, гипоперфузия внутренних органов наблюдается даже после восстановления центральной гемодинамики.

\* Контакты. E-mail: fedorova\_n\_i@rdkb.ru. Телефон: (495) 936-90-30

По литературным данным, изменения в кишечнике у больных, перенёвших реваскуляризацию миокарда, могут включать как атрофию слизистой, стрессовые изъязвления, так и микробиологические нарушения. Послеоперационное нарушение микробиологического равновесия кишечника и, как следствие, активация условно-патогенной флоры может существенно осложнить течение основного заболевания и заметно отсрочить выздоровление. Согласно отраслевым стандартам «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004 от 09.06.2003) дисбактериоз кишечника определён как клинико-лабораторный синдром, возникающий при целом ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормофлоры определённого биотопа, метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части пациентов клиническими симптомами [6]. Анализ, проведённый в Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова (О.В. Воронина, 2008) у 85 больных, прооперированных на органах ЖКТ, показал развитие дисбиоза в 100% случаях: I степень дисбиоза встречалась в 20%, II степень — в 50%, III степень — в 30% случаев.

По литературным данным, большинство работ направлено на изучение дисбактериоза кишечника при заболеваниях ЖКТ, в том числе при острых хирургических заболеваниях органов ЖКТ. Однако, исходя из выше изложенного, дисбактериоз неизбежно встречается и в кардиохирургической практике. Дальнейшее изучение проблемы микробиологических нарушений кишечника у больных, перенёвших кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК, представляется весьма актуальным. Обнаружение условно-патогенных и патогенных штаммов бактерий позволяет направленно регулировать биоценоз ЖКТ, добиться раннего восстановления его физиологических функций и предупредить развитие осложнений, что определяет практическую ценность качественного ведения восстановительного периода.

Профилактические мероприятия могут включать введение вспомогательных веществ для поддержания нормальной функции кишечника. Перспективным методом профилактики дисбиотических нарушений и коррекции уже развившегося послеоперационного дисбиоза является пероральное применение пробиотиков. Исследования эффективности пробиотиков интенсивно проводятся уже в течение последних 30–40 лет. Согласно результатам исследования, проведённого в ЦИТО им. Н.Н. Приорова РАМН О.В. Савостьяновой, пероральный приём пробиотиков в послеоперационном периоде способствует значительному снижению случаев лабораторно доказанного дисбиоза, уменьшению клинических симптомов дисбиоза, снижению числа случаев гнойно-септических осложнений и антибиотико-ассоциированного колита. Однако отечественные и зарубежные исследования направлены на изучение эффективности пробиотиков также у лиц с заболеваниями ЖКТ. Методы периоперационной коррекции кишечного дисбиоза после кардиохирургических операций в настоящее время в периодической литературе не описаны и требуют изучения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Центре сердечно-сосудистой хирургии Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко была проведена работа, целью которой явилась оценка состояния микробиоценоза кишечника у больных ИБС, проходящих хирургическое лечение, и оценка эффективности проводимой профилактики послеоперационного дисбактериоза пробиотическими препаратами. Для периоперационной профилактики дисбактериоза кишечника были выбраны препараты Лактобактерин и Пробифор. Лечебный эффект препарата Лактобактерин обусловлен антагонистическим действием лактобацилл на широкий спектр условно-патогенных микроорганизмов, размножающихся при дисбактериозе кишечника. Также это препарат способствует восстановлению функций ЖКТ и повышает неспецифическую резистентность организма. Лечебное действие препарата Пробифор обусловлено высокой концентрацией бифидобактерий, которые нормализуют количество условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике. Сорбция бифидобактерий на частицах угля приводит к ускоренной нормализации микробиоценоза кишечника, активизации восстановительных процессов в слизистой оболочке и противомикробной резистентности организма.

В Центре сердечно-сосудистой хирургии Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко за период с декабря 2010 г. по март 2013 г. в рамках исследования было обследовано и прооперировано 70 пациентов мужского пола с ИБС. Возраст больных варьировал от 36 до 78 лет. В зависимости от используемых методов лечения больные были разделены на две группы. В 1-ю, контрольную, группу были включены 37 пациентов, которым в период с декабря 2010 по июнь 2012 г. было выполнено хирургическое лечение ИБС по стандартной методике. В подгруппу 1а (n = 21) включили пациентов, которым были выполнены операции на открытом сердце в условиях ИК и фармако-холодовой кардиopleгии. В подгруппу 1б (n = 16) включили больных, которым были проведены операции прямой реваскуляризации миокарда без применения ИК, на работающем сердце. Во 2-ю, основную, группу, были включены 33 пациента, которым в период с января 2011 по март 2013 г. было выполнено хирургическое лечение ИБС с оптимизированной тактикой предоперационного обследования и лечения. Пациентам проводилась диагностика состояния микробиоценоза кишечника и терапия, направленная на нормализацию микрофлоры кишечника на этапе подготовки к операции и в раннем послеоперационном периоде (применение препаратов Лактобактерин, Пробифор). 2-я группа была также разделена на подгруппы: к подгруппе 2а (n = 19) были отнесены больные, которым была выполнена реваскуляризация миокарда в условиях ИК и фармако-холодовой кардиopleгии; в подгруппу 2б включили больных (n = 14), которым была проведена

операция реваскуляризации миокарда без применения ИК, на работающем сердце.

Антибактериальная терапия пациентам на протяжении 7 месяцев до операции не проводилась, за исключением стандартного трёхкратного введения антибактериального препарата во время операции и в первые сутки после неё, что недостаточно для того, чтобы оказать негативное влияние на нормофлору кишечника. Всем пациентам был проведён анализ микрофлоры кишечника на основании классического микробиологического исследования кала в предоперационном периоде, в первые дни после оперативного лечения и на 7-е сутки послеоперационного периода.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённый анализ микрофлоры кишечника до оперативного лечения выявил наличие дисбактериоза кишечника у 29% пациентов. I степень микробиологических нарушений была диагностирована у 4 пациентов 1-й группы (11%) и у 4 пациентов 2-й группы (12%). II степень микробиологических нарушений отмечалась у 5 больных 1-й группы (14%) и у 3 больных (9%) 2-й группы. III степень дисбиотических нарушений была выявлена у 4 пациентов: у 2 пациентов 1-й группы (5%) и у 2 пациентов 2-й группы (6%).

Анализ микрофлоры кишечника, проведённый на основании бактериологического исследования первого послеоперационного кала, выявил развитие дисбактериоза кишечника после оперативного лечения у 83% пациентов. В группе с пробиотической коррекцией регистрировался в основном дисбактериоз I степени — 46%, II степень микробиологических нарушений отмечалась в 24%, III степень — в 12%. В 1-й группе без применения пробиотиков наиболее часто регистрировалась III степень дисбиотических нарушений — 41%, на долю микробиологических нарушений II степени приходилось 32%, на долю микробиологических нарушений I степени — 11%. В подгруппе больных, перенёвших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК без пробиотической коррекции, дисбактериоз кишечника развивался в 100% случаев, при этом III степень микробиологических нарушений регистрировалась в 71%. Применение пробиотических препаратов в этой группе больных не защищает от развития послеоперационного дисбактериоза, но снижает риск его развития и значительно уменьшает степень регистрируемых микробиологических нарушений. Применение пробиотиков в группе больных, перенёвших реваскуляризацию миокарда без применения ИК, уменьшает вероятность развития дисбактериоза после оперативного лечения до 71%, при этом степень дисбиотических нарушений не превышает I степени микробиологических нарушений.

Дисбиотические состояния в двух группах характеризовались снижением содержания бифидо- и лактобактерий в 95% случаев. Дефицит бифидобактерий приводит

к качественному изменению условно-патогенной микрофлоры кишечника: повышению *Proteus spp.*, *Clostridium spp.*, *Klebsiella sp.*, гемолизирующих *Escherichia coli*. Лактобактерии, как и бифидобактерии, обладают выраженной иммуностимулирующей активностью. Лактобациллы в кооперации с бифидобактериями являются вторым основным микробиологическим звеном формирования колонизационной резистентности макроорганизма.

В 86% случаев варьировал уровень типичных *E. coli* либо в результате их снижения (47%), либо за счёт повышения (40%). Размножение гемолитических *E. coli* зарегистрировано в 1-й группе в 61% случаев, во 2-й группе — в 26%. Повышение количества гемолитических кишечных палочек было существенным в группе больных после реваскуляризации миокарда без применения пробиотических препаратов, где превышение этого показателя изменилось с 1 случая до оперативного лечения до 17 случаев в первые дни после операции. В 81% при выявленных дисбиотических состояниях зарегистрировано превышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, при этом в 1-й группе этот показатель достигает 97%. Повышение в кишечном содержимом представителей семейства *Enterobacteriaceae* наблюдалось в 91% за счёт распространения *Klebsiella pneumoniae* и в 9% — за счёт распространения *Citrobacter spp.*

Повышение уровня *Enterococcus faecalis* отмечалось в 1-й группе в 61% случаев, во 2-й группе — в 44%. Излишнее размножение энтерококков, сопровождающееся снижением облигатных представителей нормофлоры кишечника, может приводить к развитию эндогенных инфекционных процессов. Повышение клостридиальной флоры наблюдалось в 1-й группе в 55% случаев; во 2-й группе количество клостридиальной флоры оставалось в пределах нормальных показателей. Интенсивный рост *Clostridium spp.*, по литературным данным, приводит к повышению выработки высокотоксичных веществ: индола, скатола, фенола, путресцина, кадаверина, сероводорода, аммиака. Размножение стафилококковой флоры наблюдалось в 1-й группе в 65% случаев, во 2-й группе — в 30%. *Staphylococcus aureus*, выявленный до оперативного лечения у 2 пациентов, сохранился и в первые сутки после операции. При снижении резистентности макроорганизма такие стафилококки могут вызвать патологические процессы: воспалительные заболевания ЖКТ, септические осложнения. Повышение дрожжевых грибов регистрировалось в 1-й группе в 65% случаев, во 2-й группе — в 37% случаев; в 80% увеличение количества дрожжевых грибов происходило за счёт размножения *Candida tropicalis*.

Анализ микрофлоры кишечника, проведённый на 7-е сутки послеоперационного периода, выявил восстановление состояния нормобиоценоза кишечника в 94% случаев в группе больных, получавших пробиотические препараты в периоперационном периоде. В группе больных, не получавших пробиотики, дисбактериоз кишечника регистрировался в 78% случаев. В подгруппе больных, перенёвших реваскуляризацию миокарда без

применения ИК, в 50% случаев регистрировался нормобиоценоз и в 50% — микробиологические нарушения I, II степени. В подгруппе больных, перенёсших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК и не получавших пробиотики, состояние дисбактериоза кишечника отмечалось у всех больных подгруппы, в 5% случаев степень выявленных микробиологических нарушений усугублялась по сравнению со степенью, выявленной в первые сутки после оперативного лечения. В этой подгруппе III степень дисбактериоза кишечника регистрировалась в 76%, II степень микробиологических нарушений — в 24%. Таким образом, применение пробиотических препаратов в периоперационном периоде позволило в 94% случаев нормализовать микрофлору кишечника к 7-му дню после оперативного лечения.

Применение пробиотических препаратов Лактобактерин и Пробифор в периоперационном периоде позволило снизить риск задержки стула после оперативного лечения. В группе больных, получавших пробиотические препараты, в 85% случаев отсутствовала задержка стула после операции, стул появлялся не позднее 2-х суток. В то время как в группе больных, не получавших пробиотические препараты, в 73% случаев стул после оперативного лечения появлялся не ранее, чем на 3-и сутки и в 8% — в более поздние сроки. Отсутствие стула после операции является как психологической, так и физиологической проблемой для пациента, препятствующей нормальному восстановлению функций макроорганизма. Кроме того, длительная задержка стула может грозить необходимостью дополнительного натуживания, что может отрицательно отразиться на состоянии послеоперационной раны груди, привести к нарушению иммобилизации грудины, что в ряде случаев требует повторной хирургической фиксации.

С другой стороны, в результате интраоперационной гипоперфузии кишечника и в силу особенностей течения периоперационного периода, у 81% больных, не получавших пробиотические препараты, кал в течение нескольких дней после оперативного лечения сохранялся жидким или кашицеобразным. У 43% больных кал сохранялся жидким или кашицеобразным более 3-х суток после операции. Применение пробиотиков позволило снизить эпизоды жидкого или кашицеобразного стула в послеоперационном периоде. Во 2-й группе больных жидкий или кашицеобразный кал появлялся в течение 2-х суток только у 15% больных, к 3-м суткам наблюдалась полная нормализация консистенции стула.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение пробиотических препаратов Лактобактерин, Пробифор в периоперационном периоде позволяет уменьшить степень регистрируемых микробиологических нарушений и восстановить состояние нормобиоценоза кишечника к 7-му дню послеоперационного периода в 94% случаев. В группе больных, перенёсших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК и

не получавших пробиотическую коррекцию, к 7-му дню послеоперационного периода у всех больных сохраняется состояние дисбактериоза кишечника, развившегося ранее, а по некоторым показателям наблюдается усугубление дисбиотического состояния кишечника. В группе больных, перенёсших реваскуляризацию без применения ИК и без использования пробиотиков в периоперационном периоде, состояние дисбактериоза на 7-е сутки после оперативного лечения сохраняется, но наблюдается положительная динамика в сторону нормализации микробиоценоза кишечника.

Современная концепция лечения хирургических больных заключается в раннем использовании пробиотических препаратов, способствующих нормализации кишечной микрофлоры, укреплению интестинального барьера, восстановлению морфофункционального состояния ЖКТ и метаболических процессов макроорганизма. Это особенно актуально в кардиохирургической практике, где оперативное вмешательство вызывает комплекс серьёзных патофизиологических нарушений, неизбежно отражаясь на благополучии кишечного микробиоценоза.

Ⓐ

## Список литературы

1. Барановский А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина. СПб.: Питер, 2000. 224 с.
2. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: руководство для врачей / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 304 с.
3. Бондаренко В.М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / В.М. Бондаренко, А.А. Воробьев // Журнал микробиологии. 2004. № 1. С. 84–92.
4. Габриэлян Н.И. Функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта и последствия её нарушений после хирургических вмешательств / Н.И. Габриэлян, Е.М. Горская, Н.Д. Снегова // Антибиотики и химиотерапия. 2000. Т. 45, № 9. С. 24–29.
5. Запруднов А.М. Микробная флора кишечника и пробиотики: методическое пособие / А.М. Запруднов, Л.Н. Мазанкова. М.: Медицина, 2001. 32 с.
6. Кафарская Л.И. Терапевтический потенциал пробиотиков: оптимизация иммунного ответа и восстановление экосистемы кишечника / Л.И. Кафарская, С.М. Инжеваткина, Н.Н. Володин, Б.А. Ефимов // Вопросы детской диетологии. 2005. Т. 3, № 1. С. 72–95.
7. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (утв. приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003 г. №231).
8. Попова Т.С. Нутрицевтики и пробиотики в лечении синдрома кишечной недостаточности и нормализации микробиоценоза кишечника / Т.С. Попова, Л.У. Шрамко, Л.Ф. Порядков, Д.Д. Меньшиков, Е.Б. Лазарева, Р.В. Народецкая, Н.С. Тройская // Клиническая медицина. 2001. Т. 79, № 4. С. 4–9.
9. Bengmark S. Pre-, pro- and synbiotics / S. Bengmark // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2001. Vol. 4, № 6. P. 571–579.
10. Fuller R. Probiotics in human medicine / R. Fuller // Gut. 1991. Vol. 32, 4. P. 439–432.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.