



## ИГРАЕТ ЛИ РОЛЬ МИКРОФЛОРА В РАЗВИТИИ КОЛИТА ОТКЛЮЧЕННЫХ ОТДЕЛОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ? ФАКТЫ И РАЗМЫШЛЕНИЯ

Ардатская М.Д.\*, Китчиева Г.М., Ачкасов С.И.

### DOES MICROFLORA PLAY ROLE IN THE DEVELOPMENT OF COLITIS IN THE DISABLED PARTS OF COLON? FACTS AND REFLECTIONS

Ardatskaya M. D.\*, Kitchiyeva G. M., Achkasov S. I.

\*ФГУ «УНМЦ»  
Управления делами  
Президента РФ, кафедра  
гастроэнтерологии, ФГУ  
«ГНЦ колопроктологии»  
Минздравсоцразвития.

#### Актуальность

В мире наблюдается рост числа пациентов с заболеваниями толстой кишки, требующих хирургического лечения, среди которых основное место занимает рак толстой кишки, дивертикулярная болезнь ободочной кишки и травмы толстой кишки. Однако, несмотря на развитие современных методов диагностики и лечения, тенденции к снижению числа больных с осложненным течением заболеваний толстой кишки не наблюдается. Это диктует необходимость применения многоэтапного хирургического лечения, снижающего число осложнений и послеоперационной летальности [1,2,3].

Восстановление кишечной непрерывности в последующем проводится с целью социально-трудовой реабилитации и улучшения качества жизни «стомированных» больных.

Реконструктивно-восстановительные операции на кишечнике относятся к наиболее сложным и травматичным хирургическим вмешательствам. При этом, развитие воспалительного процесса в отключённых отделах толстой кишки может служить препятствием к выполнению реконструктивно-восстановительного лечения, так как риск развития послеоперационных осложнений достигает 23,7% [4,5,6].

Первое упоминание о воспалительных изменениях в отключенной толстой кишке принадлежит Morson В. С. (1972) [7]. В последующем в мировой литературе периодически появлялись публикации, описывающие воспалительные изменения в дистальных отделах толстой кишки [8 – 14], но впервые термин «диверсионный колит» был предложен Glotzer D. J., с соавт. в 1981 году [15].

На протяжении многих лет специалистами подчеркивалась роль бактериальной микрофлоры в возникновении воспалительных изменений в отключенных

отделах толстой кишки. В качестве основного звена в патогенезе диверсионного колита рассматриваются качественные и количественные изменения состава микрофлоры, приводящие к нарушению защитной функции слизистой оболочки отключенных отделов ТК на фоне «энергетического голодания», обусловленного дефицитом короткоцепочных жирных кислот, участвующих в поддержании энергообеспечения эпителия, роста и дифференцировки колоноцитов, блокировке адгезии патогенов, активации местного иммунитета и др., способствующих развитию хронического воспаления [8,11,13,16 – 23].

Neut С., с соавт. (1997) выдвинул теорию повреждения клеток слизистой оболочки оксидом азота, также являющегося одним из метаболитов микрофлоры, концентрация которого увеличивается в отключенной кишке, на фоне ослабления питания колоноцитов за счет дефицита КЖК [24].

Несмотря на экспериментальные работы, клинических исследований, посвященных изучению данного вопроса, не проводилось.

Таким образом, изучение механизмов развития хронического воспалительного процесса в отключённых отделах и разработка патогенетически обоснованных методов лечения диверсионного колита с целью оптимизации подготовки больных к реконструктивно-восстановительным операциям являются актуальными вопросами современной колопроктологии.

**Цель исследования:** оценить состояние микрофлоры отключенных отделов толстой кишки в зависимости от сроков ее выключения, и установить роль нарушения микробного ценоза в развитии диверсионного колита для разработки адекватных лечебных воздействий.

#### Материалы и методы

В основу работы положен анализ наблюдений и лечения 158 пациентов, перенесших операции

с отключением дистальных отделов толстой кишки из кишечного пассажа, которые находились

на лечении в Государственном Научном центре колопроктологии за период с 2005 по 2008 гг.

Поводом к проведению первого этапа многоэтапного хирургического лечения у данных пациентов явились различные заболевания ободочной и прямой кишок (рак толстой кишки (РТК) 81 человек (51,3%), дивертикулярная болезнь ободочной кишки — 68 (43%), травма ТК — 9 (5,7%).

Из обследованных больных было 85 (53,8%) мужчин и 73 (46,2%) женщины. Возраст пациентов колебался от 16 до 83 лет, средний возраст составил  $57,4 \pm 12,7$  лет.

В исследование включались пациенты, которым ранее были выполнены различные по объему резекции толстой кишки с формированием стомы, с длинной отключённых отделов толстой кишки не менее 10 см. При этом, все вмешательства были выполнены с радикальным удалением опухоли или ликвидацией источника воспалительного процесса (при дивертикулярной болезни, раке и травме толстой кишки).

Критериями исключения явились: признаки рецидива заболевания и интраабдоминального источника воспаления.

109 (69,0%) больных перенесли операцию Гармана с формированием одноствольных колостом. У 49 (31,0%) пациентов операция завершалась наложением двухствольной илео- или трансверзостомы.

В 101 (63,9%) наблюдениях, отключёнными отделами толстой кишки являлись прямая и сигмовидная кишка, в то время как на изолированный отдел прямой кишки пришлось 23 (14,5%) случая, и в 21,6% наблюдении приходилось на оставшиеся левые отделы толстой кишки

Пациенты были распределены на несколько подгрупп в зависимости от сроков отключения толстой кишки из кишечного пассажа: до 3 месяцев количество больных составило 19 человек (12,0%), 4–6 мес. — 22 (13,9%), 7–9 мес. — 24 (15,2%), 10–12 мес — 31 (19,6%), 13–18 мес. — 30 (19,0%), 19 и более мес. — 32 (20,3%).

По результатам эндоскопического и морфологического исследований была прослежена зависимость степени выраженности воспалительных изменений от сроков отключения толстой кишки из пассажа, представленная на рисунке 1 (см. вклейку).

Как видно из рисунка, с увеличением срока выключения нарастает выраженность воспаления в отключённых отделах, и, начиная с 7 месяцев, отмечается достоверное возрастание числа пациентов с умеренно и значительно выраженными воспалительными изменениями.

Пациентам с колитом отключённой кишки перед реконструктивно-восстановительными вмешательствами проводилась предоперационная подготовка.

В зависимости от варианта терапии, больные были разделены на 2 группы. В 1 группу были включены 34 пациента с умеренно и значительно выраженной степенью колита отключённой кишки: женщин было 18 (52,9%), мужчин — 16 (47,1%). Возраст больных варьировал от 38 до 72 ( $52,5 \pm 6,4$ )

лет. Срок выключения различных отделов толстой кишки из естественного пассажа составил  $6 - 18$  ( $9,9 \pm 2,6$ ) месяцев. Протяженность отключённых отделов толстой кишки колебалась от 10 до 75 ( $23,6 \pm 5,2$ ) см. Одноствольные сигмостомы имели место у 25 (73,5%) человек, двухствольные трансверзостомы — у 9 (26,5%).

У данных больных схема терапии заключалась, в введении в отключённые отделы толстой кишки отвара цветов ромашки с температурой не выше  $25^{\circ}\text{C}$  с помощью клизмы дважды в день с интервалом 12 часов.

Во вторую группу были включены 25 пациентов с умеренно и значительно выраженной степенью колита отключённой кишки. Женщин было 14 (56,0%), мужчин — 11 (44,0%). Возраст больных варьировал от 47 до 74 ( $59,9 \pm 7,8$ ) лет. Срок выключения различных отделов толстой кишки из естественного пассажа составил  $12 - 18$  ( $14,2 \pm 3,5$ ) месяцев. Протяженность отключённых отделов толстой кишки колебалась от 12 до 70 ( $25,2 \pm 7,2$ ) см. Одноствольные сигмостомы имели место у 20 (80,0%) человек, двухствольные трансверзостомы — у 5 (20,0%).

Схема терапии в данной группе заключалась в санации и гидромассаже отключённых отделов отваром ромашки в количестве от 100 до 400 мл продолжительностью до 15 минут. Спустя 2 часа после эвакуации жидкости из отключённых отделов, в задний проход вводили препарат лактулозы в примерном расчёте 1 мл на 1 см длины отключённых отделов, что в среднем составило 25 мл. Спустя 12 часов процедуру повторяли. Кроме того, на ночь выполняли введение через задний проход 15 г ректальной суспензии месалазина, содержащей 1 г активного вещества.

Оценка эффективности терапии проводилась по динамике клинических симптомов и результатам эндоскопических данных.

Купирование жалоб (ложные позывы на дефекацию, чувство тяжести, выделение слизи) в 1 группе отмечено на 21–30 день лечения, во 2-ой группе — к 14 дню лечения.

Согласно эндоскопическим данным к 30 дню от начала лечения в 1-ой группе больных регистрировалась минимальная степень выраженности колита отключённой кишки, при сохранении контактной кровоточивости у 14 (41,2%) пациентов. Тогда как во 2-ой группе, у всех 25 пациентов, к 14 суткам от начала лечения признаки воспаления в отключённых отделах были, по большей части, ликвидированы, и эндоскопическая картина соответствовала минимальной степени активности колита отключённой кишки, что свидетельствовало о явном преимуществе второго варианта терапии.

Всем пациентам была проведена оценка состояния микрофлоры функционирующих (в качестве параметров сравнения) и отключённых отделов толстой кишки по результатам традиционного микробиологического исследования кишечного содержимого и исследования КЖК методом газожидкостного хроматографического анализа [1].

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты изучения просветного микробиоценоза различных отделов толстой кишки по результатам бактериологического исследования.

Всем пациентам были выполнены бактериологические исследования просветной микрофлоры. Методика соответствовала регламенту отраслевого

стандарта [Бондаренко В. М., 2007]. При изучении микрофлоры функционирующих и отключенных отделов толстой кишки, были оценены 3 группы микроорганизмов, представляющих облигатную (резидентную), факультативную (добавочную), и остаточную (аллохтонную) микрофлору (по классификациям Haenel H., 1970, Безруковой Л. С., 1975).

Частота обнаружения различных видов микроорганизмов в функционирующих отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента оперативного вмешательства представлена в таблице 1, из которой видно, что в содержимом функционирующих отделов отмечалось снижение представителей облигатной и факультативной микрофлоры, достигая достоверных отличий к 10 месяцам.

При этом, представители остаточной микрофлоры (клебсиеллы, цитробактерии, кандиды, протей обыкновенный, энтеробактер и др.) в содержимом функционирующих отделов стали определяться в сроки от 4 месяцев после операции. Достоверное повышение частоты выделения вышеуказанных микроорганизмов выявлены у большинства пациентов, спустя 13 месяцев после операции ( $p = 0,0001$ ) (табл. 1).

Остаточные микроорганизмы, в частности неферментирующие бактерии, стафилококки (*S. aureus*), синегнойные палочки (*Ps. Aeruginosa*), пастереллы, аэробные бактерии, энтеробактеры и эшерихии с гемолизующими свойствами, не были выявлены ни в одном из наблюдений в различные сроки выключения толстой кишки из естественного пассажа.

В отключенных отделах толстой кишки наблюдались более выраженные изменения в составе про-светной микрофлоры (табл. 2).

Представители облигатной микрофлоры (бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды) отсутствовали уже с 1 месяца отключения. Также было отмечено снижение частоты обнаружения факультативной микрофлоры (типичные эшерихии).

При этом, микроорганизмы остаточной микрофлоры определялись уже с первого месяца (протей,

клебсиеллы, энтеробактерии, метаболические эшерихии энтеробактеры и эшерихии с гемолизующими свойствами). При этом наличие сераций и иерсиний выявлено с 7–9 месяцев выключения кишки из естественного пассажа. Достоверное увеличение количества остаточных микроорганизмов наблюдается в сроки от 10 месяцев со времени выключения дистальных отделов толстой кишки из пассажа ( $p = 0,026$ ).

Таким образом, при изучении микрофлоры бактериологическим методом были обнаружены выраженные дисбиотические изменения в отключенных отделах толстой кишки, где облигатная микрофлора была вытеснена микроорганизмами остаточной микрофлоры. В сроки от 10 месяцев после проведенного оперативного вмешательства микрофлора отключенных отделов полностью была представлена остаточными микроорганизмами, которые обладают выраженным специфическим повреждающим действием на слизистую оболочку толстой кишки за счёт выработки как эндо-, так и экзотоксинов [25], что, по-нашему мнению, вызывает и поддерживает хроническое воспаление.

#### Результаты изучения короткоцепочных жирных кислот методом газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализа) в функционирующих и отключенных отделах толстой кишки.

Абсолютное суммарное содержание КЖК в функционирующих и отключенных отделах снижалось пропорционально срокам выключения их из естественного пассажа: в функционирующих отделах ободочной кишки — с  $0,416 \pm 0,010$  мг/г (1 мес) до  $0,311 \pm 0,008$  мг/г ( $\leq 19$  мес); в отключенных отделах толстой кишки — с  $0,400 \pm 0,011$  мг/г (1 мес) до  $0,212 \pm 0,009$  мг/г ( $\leq 19$  мес) ( $p = 0,007$ ). Причем достоверное снижение абсолютной концентрации отмечалось в отключенных отделах толстой кишки уже в сроки от 7 месяцев (рис. 2, см. вклейку).

Вид микроорганизмов	Сроки отключения (мес)					
	1–3	4–6	7–9	10–12	13–18	$\geq 19$
Облигатная (главная, автохтонная, резидентная) микрофлора (в %)						
Бифидобактерии ( $10^{8-9}$ )	76,4	73,7	62,6	33,3*	31,6*	25,0*
Бактероиды ( $10^{8-9}$ )	84,2	75,0	64,7	27,8*	23,5*	25,0*
Лактобактерии ( $10^{6-7}$ )	89,5	62,6	64,7	31,6*	27,8*	22,2*
Клостридии ( $10^{8-9}$ )	33,3	41,2	27,8	17,7*	16,7*	31,6*
Факультативная (добавочная, сопутствующая) микрофлора (в %)						
Энтерококки ( $10^5-10^6$ )	8,3	26,3	22,2	76,4*	62,6*	73,7*
Эшерихии типичные ( $10^6$ )	75,0	31,6	22,2	11,8*	12,5*	15,8*
Остаточная (аллохтонная) микрофлора (в %)						
Сапрофитные стафилококки ( <i>S. saprophyticus</i> ) ( $\leq 10^3$ )	25,0	26,3	16,7	70,6*	75,0*	84,2*
Метаболические эшерихии неактивные ( $\leq 10^3$ )	16,7	21,1	11,8	25,0	12,5	33,3*
Протей обыкновенный ( $\leq 10^3$ )	0	21,1	22,2	23,5	25,0	26,3
<i>Proteus Mirabilis</i> ( $\leq 10^3$ )	0	15,8	11,1	11,8	25,0*	26,3*
Энтеробактеры ( $\leq 10^4$ )	10,5	16,7	23,5	25,0	62,6*	84,2*
Цитробактерии ( $\leq 10^3$ )	0	8,3	16,7*	23,5*	41,2*	75,0*
Клебсиелла ( $\leq 10^3$ )	0	11,8	25,0*	27,8*	62,6*	73,7*
Кандиды ( $\leq 10^3$ )	0	11,7	16,7	16,7	25,0*	31,6*
Иерсинии (0)	0	0	8,3	22,2*	75,0*	89,5*

\*  $p < 0,005$

**Таблица 1.**  
Частота обнаружения различных видов микроорганизмов в функционирующих отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента операций

**Таблица 2.**  
Частота обнаружения различных видов микроорганизмов в отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков ее отключения из кишечного пассажа

Вид микроорганизмов	Срок наблюдения (мес)					
	1–3	4–6	7–9	10–12	13–18	19–48
Облигатная (главная, автохтонная, резидентная) микрофлора (в %)						
Бифидобактерии (10 <sup>8-9</sup> )	0	0	0	0	0	0
Бактероиды (10 <sup>8-9</sup> )	0	0	0	0	0	0
Лактобактерии (10 <sup>6-7</sup> )	0	0	0	0	0	0
Факультативная (добавочная, сопутствующая) микрофлора (в %)						
Эшерихии типичные (10 <sup>6</sup> )	25,0	16,7	11,5	5,9	8,3	4,0
Энтерококки (≤ 10 <sup>6</sup> )	5,9	8,5	9,1	22,2*	29,6*	38,5*
Остаточная (аллохтонная) микрофлора (в %)						
Метаболические эшерихии неактивные (≤ 10 <sup>3</sup> )	8,2	11,5	20,0*	26,3	36,8	58,8
Энтеробактеры (≤ 10 <sup>3</sup> )	5,9	6,7	7,3	14,0	28,0*	25,4*
Сапрофитные стафилококки ( <i>S. saprophyticus</i> ) (≤ 10 <sup>3</sup> )	4,0	4,0	8,5*	15,4*	16,7*	26,3*
Клебсиеллы (≤ 10 <sup>4</sup> )	7,6	11,5	25,5*	58,0*	92,6*	92,3*
Серации (≤ 10 <sup>3</sup> )	0	0	4,0	5,9	7,4	15,4*
Протей обыкновенный (≤ 10 <sup>3</sup> )	0	5,9	8,0	10,5	14,0	15,4
Энтеробактеры с гемолизующими свойствами (0)	4,0	4,0	5,9	7,4	8,3	11,5*
Стафилококки ( <i>S. aureus</i> ) (0)	0	0	0	4,0	10,5*	22,2*
Синегнойные палочки ( <i>Ps. Aeruginosa</i> ) (0)	0	0	0	4,4	8,7	16,4
Эшерихии с гемолизующими свойствами (0)	4,4	5,9	9,1	15,4	19,2*	22,2*
Иерсинии (0)	0	0	4,0	5,4	10,5	15,4*
Пастереллы (0)	0	0	0	4,0	7,4	11,1*

\*p < 0,005

Установленные изменения могут быть связаны как с количественным и качественным изменением состава пристеночных микроорганизмов, так и с изменением среды их обитания, уменьшением количества функционирующих колоноцитов и др. причинами.

Для объективизации полученных данных нами были рассчитаны профили уксусной (C2), пропионовой (C3) и масляной (C4) кислот, вносящих основной вклад в общий пул кислот (т. е. относительное содержание отдельных кислот в общем пуле), не зависящее ни от количества продуцирующих и утилизирующих метаболиты микроорганизмов, ни от числа эпителиоцитов):

$$rCn = \frac{Cn}{C2 + C3 + C4},$$

а также значение анаэробного индекса (АИ), отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды (АИ = отношение содержания суммы более восстановленных кислот (C3 и C4) к содержанию менее восстановленной уксусной кислоты).

Установлено, что относительное содержание уксусной кислоты в отключенных отделах снижалось с линейной зависимостью от сроков выключения толстой кишки из пассажа (рис. 3, см. вклейку): в функционирующих отделах ободочной кишки — с (1 мес) 0,750 ± 0,009 ед до 0,730 ± 0,005 ед (≤ 19 мес); в отключенных отделах — с (1 мес) 0,756 ± 0,011 ед до 0,590 ± 0,006 ед (≤ 19 мес) (r = -0,47; p = 0,002). Причем достоверное снижение относительного содержания уксусной кислоты отмечается в отключенных отделах толстой кишки уже в сроки от 2–3 месяцев

Снижение профиля уксусной кислоты указывает, с одной стороны на снижение метаболической активности пристеночной облигатной, в том

числе молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий) [25], что соотносится с результатами бактериологических исследований. С другой стороны уксусная кислота является необходимым субстратом для энергообеспечения колоноцитов, и ее снижение приводит к энергодефициту последних [17,18,22,23,25,26].

Динамика относительного содержания пропионовой и масляной кислот в функционирующих и отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков выключения представлены на рисунках 4 и 5 (см. вклейку), из которых видно, что происходит нарастание данных параметров с увеличением сроков выключения толстой кишки из естественного пассажа.

Так относительное содержание пропионовой кислоты в функционирующих отделах ободочной кишки увеличивается с 0,137 ± 0,005 ед (1 мес) до 0,169 ± 0,005 ед (≤ 19 мес); масляной кислоты с 0,093 ± 0,004 ед (1 мес) до 0,101 ± 0,005 ед (≤ 19 мес).

В отключенных отделах увеличение относительного содержания пропионовой кислоты достигает с 0,145 ± 0,005 ед (1 мес) до 0,245 ± 0,005 ед (≤ 19 мес); масляной кислоты — с 0,099 ± 0,008 ед (1 мес) до 0,165 ± 0,005 ед (≤ 19 мес) (p = 0,04). Причем достоверные изменения данных параметров в отключенных отделах толстой кишки отмечаются начиная со 2–3 месяца после операции (рис. 4,5). Изменения содержания данных кислот в отключенных отделах толстой кишки более значимы.

Повышение уровней пропионовой и масляной кислот, с одной стороны, свидетельствует об активизации строгих анаэробов — продуцентов вышеуказанных кислот, в частности родов бактероидов, фузобактерий, эубактерий, клостридий, причем их факультативных и остаточных штаммов [25,26]. К этому же выводу приводит и анализ значений

анаэробного индекса, отклоняющихся в сторону резко отрицательных величин (АИ отключенных отделов — с —  $0,393 \pm 0,009$  ед (1 мес) до  $-0,695 \pm 0,012$  ед ( $\leq 19$  мес); АИ функционирующих отделов — с —  $0,298 \pm 0,010$  ед (1 мес) до  $-0,370 \pm 0,013$  ед ( $\leq 19$  мес)), указывающих на изменение среды обитания микрофлоры, способствующих активизации анаэробных микроорганизмов. При этих значениях происходит блокирование терминальных ферридоксинсодержащих дыхательных ферментов облигатных анаэробов, и на этом фоне начинают активно продуцироваться остаточные (условно-патогенные) микроорганизмы [25,26].

С другой стороны, пропионовая и масляная кислоты участвуют в обеспечении нормальной пролиферации и дифференцировки колоноцитов, микроциркуляции в кишечной стенке и, таким образом, наблюдаемые изменения этих кислот могут быть объяснены с позиции нарушения их утилизации эпителиоцитами, что и приводит к негативным последствиям.

Причем наиболее значимые изменения отмечаются со стороны удельного содержания масляной кислоты, являющейся основным протектором эпителиальных клеток кишечника.

Ее изменение свидетельствует о развитии, так называемого, блока окисления бутирата, который инициируется и/или усугубляется интестинальной потерей жидкости и нарушением обмена ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{H}^+$ , повышенным образованием условно патогенными микроорганизмами сернистого водорода, являющегося ингибитором метаболизма масляной кислоты [20,26].

Таким образом, изменение утилизации, в первую очередь, масляной кислоты клетками эпителия может приводить к развитию изменений слизистой оболочки отключенных отделов толстой кишки, проявляющихся эндоскопическими и морфологическими признаками колита отключенной кишки.

Были изучены суммарное относительное содержание изокилот ( $\Sigma\text{Cn}$ ) и отношение изовалериановой к валериановой кислот ( $\text{iC5/C5}$ ) (рис 6, 7, см. вклейку).

При этом установлено, что суммарное относительно содержание изокилот незначительно снижается в функционирующих отделах с  $0,051 \pm 0,004$  ед (1 мес) до  $0,044 \pm 0,003$  ед ( $\leq 19$  мес). В отключенных отделах толстой кишки происходит увеличение данного показателя: с  $0,058 \pm 0,005$  ед (1 мес) до  $0,122 \pm 0,005$  ед ( $\leq 19$  мес) ( $p = 0,0001$ ). Причем достоверные изменения изокилот выявляются в отключенных отделах толстой кишки начиная со 2–3 месяца после операции.

Динамика относительного содержания изовалериановой к валериановой кислоте увеличивается пропорционально срокам выключения (рис. 7). При этом достоверные изменения отмечены с 7 мес. наблюдения.

Повышение уровня изокилот может быть объяснено с позиции изменения протеолитической активности микроорганизмов, так как известно, что *E. Coli* с измененными свойствами, некоторые бациллы, стрепто и- стафилококки (повышение которых отмечается при бактериологическом исследовании), являются сильнейшими протеолитиками.

С другой стороны повышенная способность микроорганизмов утилизировать белки объясняется увеличением в просвете отключенных отделов слизи, которая представляет собой молекулы, в которых боковые поли- и олигосахаридные звенья прикреплены к полипептидному остову, являющиеся метаболическим питательным субстратом для протеолитической микрофлоры, утилизирующей белки и продуцирующей изомеры КЖК [25,26].

Достоверное увеличение концентрации изовалериановой к валериановой кислоты в отключенных отделах толстой кишки, по нашему мнению, может быть обусловлено активностью гемолитических микроорганизмов (гемолитические штаммы аэробов — *E. coli* и анаэробов- некоторые штаммы клостридий, бактероидов и др.), вследствие увеличения кровоточивости кишечной стенки, наличия геморрагий, микроэрозий и язв слизистой оболочки [25,26].

Таким образом, анализ параметров КЖК свидетельствует о нарушении микробиоценоза, сопровождающегося изменением продукции метаболитов необходимых для поддержания нормального функционирования эпителиоцитов, что может рассматриваться в качестве одного из звеньев механизма развития колита отключенной кишки.

**Результаты изучения короткоцепочных жирных кислот в отключённых отделах толстой кишки на фоне лечения** представлены в таблице 3, из которой видно, что у пациентов 2 группы после лечения отмечается достоверное изменение суммарного содержания кислот, относительного содержания C2-C4 кислот, значений Анаэробного индекса, суммарного относительного содержания изокилот и отношения изовалериановой кислоты к валериановой в сторону нормальных значений.

В то время как в 1-ой группе пациентов статистически значимые различия достигнуты только по суммарному содержанию КЖК, но все же фиксируется положительная тенденция к стабилизации других параметров КЖК.

Показатель	Нормальные значения	До лечения	После лечения 1 группы	После лечения 2 группы
$\Sigma$ (мг/г)	$0,418 \pm 0,011$	$0,273 \pm 0,012$	$0,301 \pm 0,014^*$	$0,392 \pm 0,015^*$
pC2	$0,779 \pm 0,011$	$0,641 \pm 0,004$	$0,660 \pm 0,006$	$0,722 \pm 0,008^*$
pC3	$0,134 \pm 0,005$	$0,231 \pm 0,007$	$0,218 \pm 0,006$	$0,174 \pm 0,004^*$
pC4	$0,087 \pm 0,005$	$0,128 \pm 0,009$	$0,122 \pm 0,004$	$0,104 \pm 0,003^*$
АИ	$-0,284 \pm 0,015$	$-0,560 \pm 0,023$	$-0,515 \pm 0,019$	$-0,385 \pm 0,019^*$
iCn/Cn	$0,054 \pm 0,004$	$0,102 \pm 0,007$	$0,091 \pm 0,006$	$0,071 \pm 0,006^*$
iC5/C5	$5,77 \pm 0,43$	$7,93 \pm 0,41$	$7,05 \pm 0,39$	$5,11 \pm 0,35^*$

\* $p \leq 0,05$

**Таблица 3.**  
Результаты содержания абсолютных концентраций (C2-C5) кислот (мг/г), профилей КЖК с числом атомов углерода (pC2-pC4) и отношении изокилот и изовалериановой к валериановой кислоте в отключённых отделах толстой кишки

Полученные изменения у пациентов 2 группы, свидетельствуют о выраженной тенденции к восстановлению микробиоценоза отключенных отделов толстой кишки, тенденции к нормализации продукции и утилизации данных кислот эпителиоцитами, что соотносится с клинической и эндоскопической картиной.

Данные изменения достигнуты, с одной стороны, применением препаратов 5-аминосалициловой кислоты (месалазина), который ингибирует активность нейтрофильной липооксигеназы и синтез метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов и лейкотриенов), являющихся медиаторами воспаления, с другой — адекватной коррекцией микробиоценоза отключенных отделов толстой кишки препаратом лактулозы.

Препарат представляет собой невсасывающийся и непереваривающийся в тонкой кишке синтетический дисахарид лактулозу (4-O-β-D-galactopyranosyl-D-fructose), который подвергается бактериальной ферментации и гидролизу до фруктозы и галактозы, а в последующем до оксикислот (молочной) и короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой и масляной) [27].

Бактериальное расщепление осуществляется сахаролитическими микроорганизмами (в том числе бифидобактериями и лактобактериями), что приводит

к увеличению их биомассы. Кроме того, в результате изменения рН происходит угнетение протеолитической флоры, продуцирующей токсины и другие повреждающие агенты, и создается благоприятный фон для роста в отключенных отделах облигатной микрофлоры. С другой стороны, полученные в результате сахаролитического брожения КЖК, оказывают целый ряд полезных эффектов не только для самой микрофлоры, но и для данного биотопа: энергетическое, протективное, антипролиферативное, противовоспалительное и др. действие в отношении эпителиальных клеток отключенной кишки.

Таким образом, при проведении комплексного консервативного лечения отключенных отделов противовоспалительными препаратами и средствами для коррекции нарушенного микробиоценоза (лактюлозы), у пациентов наблюдается быстрая ликвидация клинико-эндоскопических признаков колита отключенной кишки даже при значительно выраженной степени воспалительного процесса.

При этом, несмотря на недостаточную эффективность применения санационных мер в первой группе пациентов, все же возможно рекомендовать данную схему при минимальных воспалительных изменениях слизистой оболочки отключенной кишки, а также при невозможности использования других мероприятий по разным причинам.

## Заключение

Таким образом, можно констатировать выраженные изменения микробиоценоза в отключенных отделах толстой кишки и их непосредственный вклад в развитие воспаления отключенной кишки.

Выключение из естественного пассажа всей толстой кишки или её части приводит к критическим изменениям привычной среды обитания микроорганизмов. Количество облигатных микроорганизмов постепенно уменьшается, и они замещаются остаточной микрофлорой. Последние обладают выраженным повреждающим действием на слизистую оболочку толстой кишки за счёт выработки эндо- и экзотоксинов и других токсических метаболитов, что приводит к развитию хронического воспаления.

С другой стороны резко снижается продукция КЖК резидентной флорой, изменяется качественный состав метаболитов, что усугубляет микробиологические нарушения и негативно влияет на эпителиальные клетки кишки, приводя к изменению их трофической базы.

Необходимо отметить, что обратное развитие воспалительного процесса в отключенных отделах толстой кишки вполне возможно путем применения патогенетических лечебных мероприятий, включающих противовоспалительные средства на основе 5-АСК и препараты, влияющие на микробиоценоз (в первую очередь препаратов лактулозы).

## Список использованной литературы

1. Воробьев Г. И., Царьков П. В. Кишечные стомы. Москва: МНПИ. С. 2001. — 90.
2. Воробьев Г. И., Царьков П. В. Основы хирургии кишечных стом. Москва: ЗАО «Издательство «Стольный град». 2002. С. 160.
3. Воробьев Г. И., Саламов К. Н., Насырина Т. А., Орехов О. О., Ачкасов С. И. Лечебная тактика при дивертикулите толстой кишки. Хирургия, 1993, N10. С. 46–53.
4. Афендулов А., Цхай Б. В., Шентунов Ю. М., Фетцер В. В., Тарасенко А., Латышев Ю. П. Профилактика осложнений у больных с реконструктивно-восстановительными операциями на ободочной кишке. Материалы первого съезда колопроктологов России с международным участием. Самара. 2003. С. 340–341
5. Дезорцев Т. Л. Реконструктивно — восстановительные операции на толстой кишки при ликвидации колостом. Канд. Дисс. 2005, 140 с.
6. Szczepkowski M, Kobus A, Borycka K. How to treat diversion colitis? — Current state of medical knowledge, own research and experience. Acta Chir Iugosl. 2008;55 (3):77–81
7. Morson B. C., Dawson I. M. P Gastrointestinal Pathology. 1- st ed. London Blackwell. Scientific Publications 1972; 485.
8. Chetty R, Hafezi S, Montgomery E. An incidental enterocolic lymphocytic phlebitis pattern is seen commonly in the rectal stump of patients with diversion colitis superimposed on inflammatory bowel disease. J Clin Pathol. 2009 May; 62 (5):464–7
9. Eggenberger JC, Farid A. Diversion Colitis. Curr Treat Options Gastroenterol. 2001 Jun; 4 (3):255–59
10. Feakins RM. Correspondence. Diversion proctocolitis with granulomatous vasculitis in a patients without inflammatory bowel disease. Histopathology 2000; 36: 88–93.
11. Marvin L. Diversion colitis, Disuse Colitis, and Starvation Colitis. Corman, Miscellaneous Colitides. 2005, 1633–4.
12. Ole Haagen Nielsen, Ben Vainer and Jorgen Rask-Madsen. Non-IBD and noninfectious colitis. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 2008 (5), 28–39.
13. Syed HA, Malone PS, Hitchcock RJ. Diversion colitis in children with colovaginoplasty. BJU Int. 2001 Jun; 87 (9): 857–60

14. Villanacci V, Talbot IC, Rossi E, Bassotti G. Ischaemia: a pathogenetic clue in diversion colitis?. *Colorectal Dis.* 2007 Sep; 9 (7):601 – 5.
15. Glotzer DJ, Glick ME, Goldman H. Proctitis and colitis following diversion of the fecal stream. *Gastroenterology* 1981 Mar; 80 (3): 438 – 441.
16. Babidge WJ, Roediger WE. Nitric oxide effect on colonocyte metabolism: co-action of sulfides and peroxide. *Mol Cell Biochem.* 2000 Mar; 206 (1-2):159 – 67.
17. Basson M. D., Sgambati S. A. Effects of short-chain fatty acids on human rectosigmoid mucosal colonocyte brush-border enzymes. *Metabolism.* — 1998. — V. 47. — №2. — Pp. 133 – 134.
18. Basson M. D., Sgambati S. A. Effects of short-chain fatty acids on human rectosigmoid mucosal colonocyte brush-border enzymes. *Metabolism.* — 1998. — V. 47. — №2. — Pp. 133 – 134.
19. By Edward M. Kiely, Niyi Ade Ajayi, Robert A. Wheeler, and Marian Malone London, England. Diversion Procto-Colitis: Response to Treatment With Short-Chain Fatty Acids. *Journal of Pediatric Surgery*, Vol 36, No 10, 2001: 1514 – 17.
20. Dyer JP, Featherstone JM, Solomon LZ, Crook TJ, Cooper AJ, Malone PS. The effect of short-chain fatty acids butyrate, propionate, and acetate on urothelial cell kinetics in vitro: potential therapy in augmentation cystoplasty. *Pediatr Surg Int.* 2005 Jun.
21. Harig JM, Sergeel KH, Komorowski RA, Wood CM. Therapy of diversion colitis with short chain- fatty acid irrigation. *N Engl J Hed.* 1989 Jan 5;320 (1): 23 – 8.
22. Roediger W E. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut* 1980;21: 793 – 8.
23. Roediger WE. Nitric oxide damage to colonocytes in colitis-by-association: remote transfer of nitric oxide to the colon. *Digestion.* 2002;65 (4):191 – 5. Review
24. Neut C, Guillemot F, Colombel JF. Nitrate-reducing bacteria in diversion colitis: a clue to inflammation?. *Dis Dis Sci.* 1997 Dec; 42 (12): 2577 – 80.
25. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий. — Пер. с англ. — М.: МИР, 1982.
26. Ардатская М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Докт. дисс. Москва, 2003, 300 с.
27. Дюфалак (лактолоза). Научная монография. Solvay Pharma. Москва — 2007 – 100 с.

К статье

*Играет ли роль микрофлора в развитии колита отключенных отделов толстой кишки? Факты и размышления.*

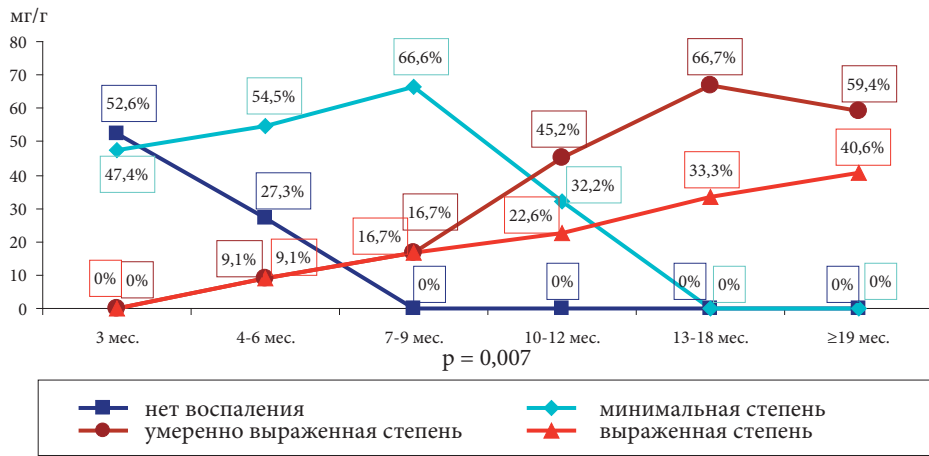


Рисунок 1. Зависимость степени выраженности воспалительных изменений в отключённых отделах от сроков их выключения из пассажа.

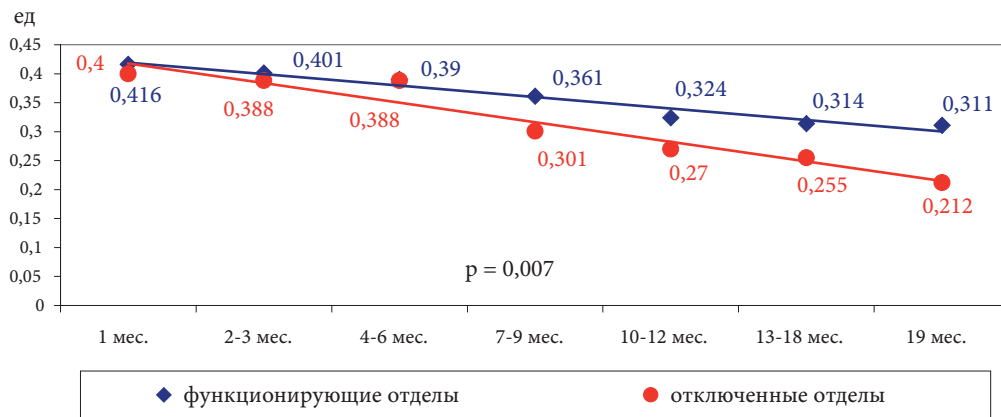


Рисунок 2. Динамика абсолютных концентраций КЖК в функционирующих и отключённых отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.

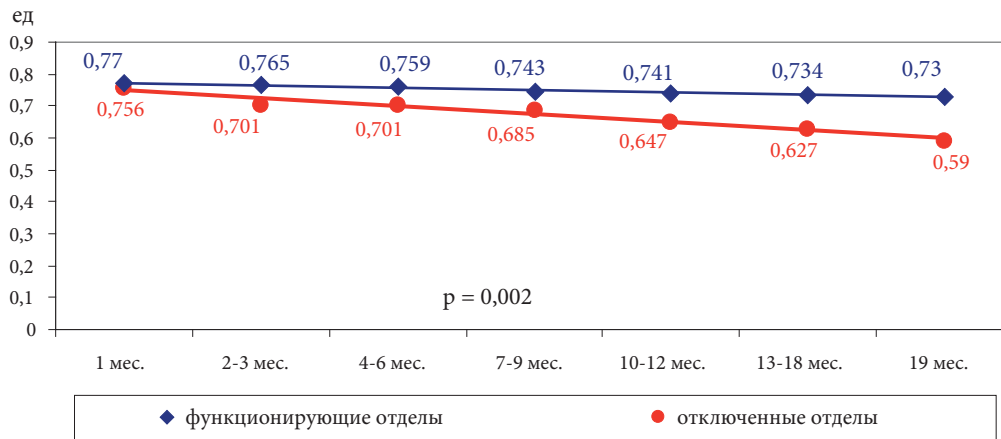


Рисунок 3. Динамика относительного содержания уксусной кислоты в функционирующих и отключённых отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.

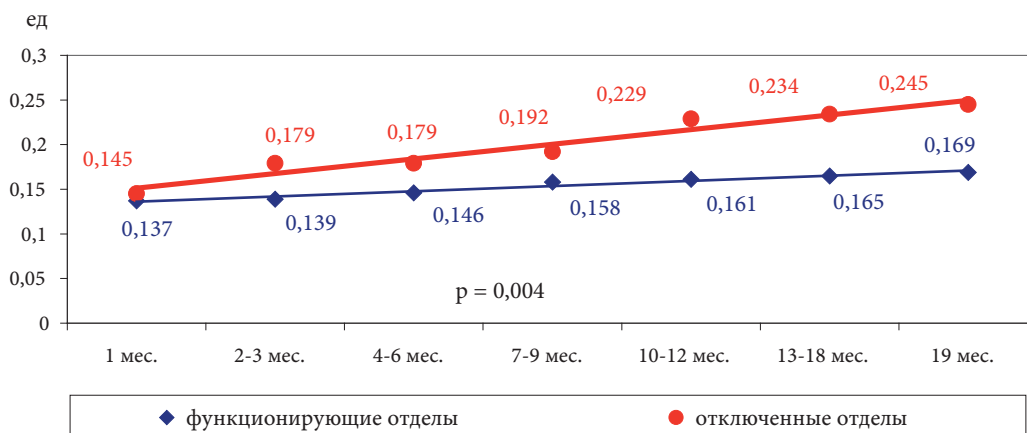
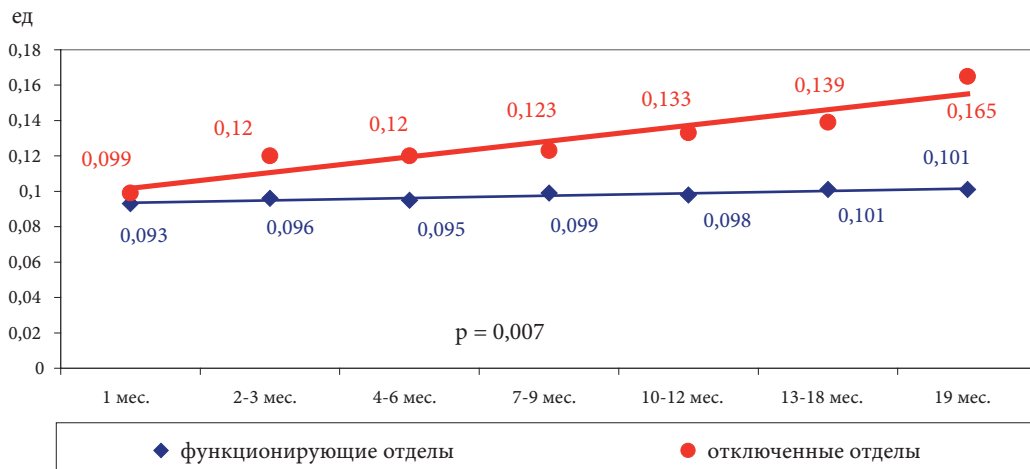
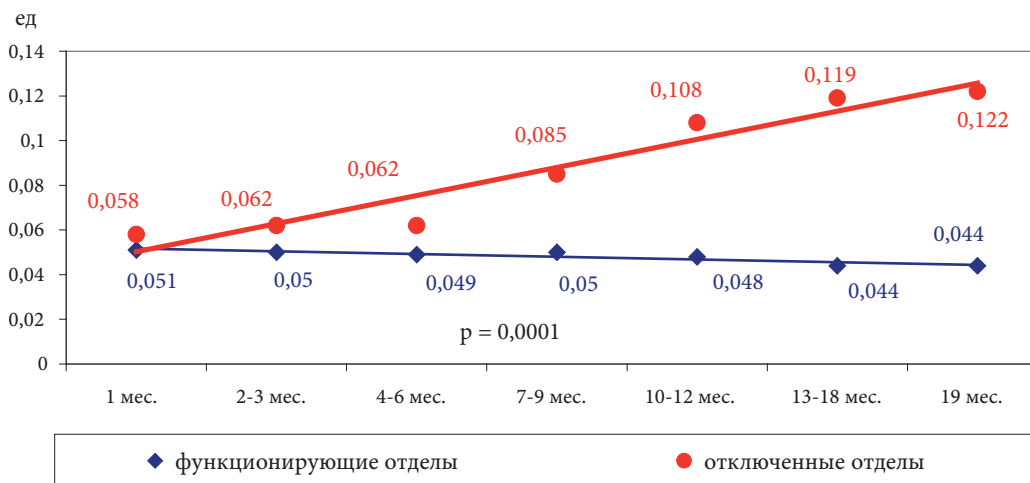


Рисунок 4. Динамика относительного содержания пропионовой кислоты в функционирующих и отключённых отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.

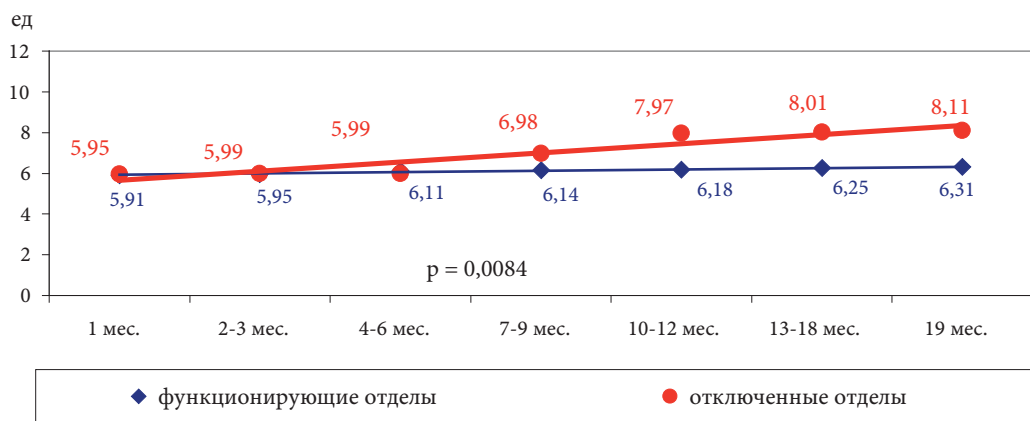




**Рисунок 5.**  
Динамика относительно-го содержания масляной кислоты в функционирующих и отключённых отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.



**Рисунок 6.**  
Динамика суммарного относительного содержания изокапроат в функционирующих и отключённых отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.



**Рисунок 7.**  
Динамика относительного содержания изовалериановой кислоты в функционирующих и отключённых отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.