

УДК 612.017.1; 579.61; 616-006.6

БИОН 3 В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И КОРРЕКЦИИ РАССТРОЙСТВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

© Калюзин О.В., Бунятян К.А.¹, Инвиева Е.В.¹, Ананьев Д.П.²,
Матвеев Д.А.², Митрохин С.Д.², Винницкий Л.И.¹

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва;

¹ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, Москва;

² Московская городская онкологическая больница № 62

департамента здравоохранения города Москвы

E-mail: kalyuzhin@list.ru

Изучены влияние Биона 3, включающего 3 штамма симбионтных бактерий (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3), 12 витаминов, 12 микронутриентов и пребиотик инулин, на частоту инфекционных послеоперационных осложнений и его способность корригировать расстройства иммунной системы и кишечной микробиоты у больных колоректальным раком. Периоперационное применение Биона 3 существенно снижало степень падения количественных показателей клеточного иммунитета в раннем послеоперационном периоде. В позднем послеоперационном периоде у больных, принимавших БИОН 3, наблюдалось полное восстановление этих показателей, при этом абсолютное число CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ клеток в периферической крови и фагоцитарная активность нейтрофилов были выше, чем в контрольной группе. Выявлена способность исследуемого препарата увеличивать содержание бифидобактерий и лактобактерий и снижать число условно-патогенных микроорганизмов в фекалиях. Также обнаружена выраженная тенденция Биона 3 к предотвращению развития послеоперационных инфекционных осложнений.

Ключевые слова: колоректальный рак, БИОН 3, пробиотик, послеоперационные осложнения, клеточный иммунитет, кишечная микробиота.

BION 3 IN PREVENTION OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AND CORRECTION OF IMMUNE SYSTEM AND GUT MICROBIOTA DISORDERS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Kalyuzhin O.V., Bunyatyan K.A.¹, Inviyeva E.V.¹, Ananiev D.P.², Matveev D.A.², Mitrokhin S.D.², Vinnitsky L.I.¹

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;

¹ Academician B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery of RAMS, Moscow;

² City Clinical Oncological Hospital № 62, Moscow

The aim of this clinical trial was to investigate the influence of Bion 3, which contains 3 strains of symbiotic bacteria (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3), 12 vitamins, 12 micro-nutrients and inulin prebiotic, on the rate of postoperative infectious complications, and the ability of this product to correct disorders of immune system and gut microbiota in patients with colorectal cancer. Perioperative use of Bion 3 significantly reduced the degree of drop in quantitative indices of cellular immunity in the early postoperative period. In the late postoperative period, complete restoration of these indices was found in patients who had taken Bion 3, and the absolute quantity of CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ cells and neutrophil phagocytic activity were noted to be higher than those in the control group. We revealed the ability of this product to increase the number of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* genera and to decrease conventionally-pathogenic microorganisms in stool. The marked tendency of Bion 3 to preventing postoperative infectious complications was also found.

Keywords: colorectal cancer, Bion 3, probiotic, postoperative complications, cellular immunity, gut microbiota.

Колоректальный рак является одной из наиболее распространенных форм онкозаболеваний. Ключевое место в комплексном лечении этой формы рака занимает хирургический метод. Несмотря на существенные успехи в совершенствовании техники резекции злокачественных опухолей толстой и прямой кишки и снижение частоты послеоперационных осложнений, летальность в течение 30 дней после хирургических вмешательств по этому поводу даже в наиболее развитых странах мира (Англия, Канада, Норвегия, США) колеблется от 3 до 10% в зависимости

от стадии и локализации заболевания, возраста больного, сопутствующих заболеваний, а также от экстренности, типа и продолжительности операции [9, 15, 18, 21]. Хирургическое лечение колоректального рака имеет особенности, связанные с постоянным присутствием в просвете и непосредственно на слизистых оболочках этого биотопа желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) огромного числа микробных, главным образом бактериальных клеток. Поэтому, несмотря на предоперационную подготовку больных (в случае плановой операции), соблюдение правил асепти-

ки и антисептики, а также периоперационную антибиотикопрофилактику, область хирургического вмешательства неминуемо подвергается бактериальному обсеменению. Отдельную проблему составляет микробная транслокация (проникновение микроорганизмов и их продуктов из ЖКТ за его пределы), которая не только приводит к внекишечным инфекционным осложнениям, но и влияет на долгосрочную выживаемость больных колоректальным раком [7]. С другой стороны, многие представители индигенной микробиоты обеспечивают важнейшие механизмы противоинфекционной защиты всего организма как от эндогенных, так и от экзогенных патогенов [1]. Кроме того, некоторые симбионтные бактерии за счет толерогенных сигналов могут предотвращать избыточные воспалительные реакции в зоне операционной раны. Исход бактериальной контаминации области хирургического вмешательства, а также органов/тканей вне ЖКТ в значительной степени зависит от родовых, видовых и штаммовых особенностей кишечной микрофлоры, а также функционального состояния общих и локальных механизмов противоинфекционной защиты. Иммуногомеостатическая роль микробиоты ЖКТ для пациентов, оперируемых по поводу колоректального рака, особенно важна с учетом исходного иммунодефицита у большинства больных, а также дополнительного иммуносупрессивного влияния хирургического вмешательства и анестезии. В раннем послеоперационном периоде у этих пациентов выявляются выраженные функциональные и количественные нарушения иммунной системы [17, 23], которые проявляются инфекционными осложнениями.

Доказана связь расстройств кишечной микробиоты и прогрессирующего развития колоректального рака. Микробиологические нарушения неминуемо ведут к дефектам противоопухолевой и противоинфекционной защиты. Периоперационная антибиотикопрофилактика, применяемая при всех хирургических вмешательствах на толстой и прямой кишках, и этиотропное лечение гнойных осложнений усугубляют расстройства микробиоценоза ЖКТ, исходно имеющиеся у большинства больных колоректальным раком.

Уже продемонстрирована способность пробиотиков снижать частоту и выраженность послеоперационных инфекционных осложнений у онкологических больных, в частности у пациентов с раком желчных путей [12]. Пробиотики и пробиотически-мультивитаминные препараты снижали частоту инфекционных осложнений и у оперированных больных колоректальным раком [4, 13]. Доказана целесообразность комбинирования пробиотических и иммуномодулирующих средств для предотвращения послеоперационных ослож-

нений у пациентов с колоректальным раком и карциномой мочевого пузыря [3].

Пробиотически-мультивитаминный препарат Бион 3 хорошо зарекомендовал себя не только как средство коррекции расстройств микробиоты ЖКТ, но и как иммуномодулятор с клинически и лабораторно доказанной эффективностью [8, 24]. Целью работы было исследовать влияние этого комплексного препарата на частоту инфекционных осложнений, показатели клеточного иммунитета и состояние кишечной микробиоты у больных колоректальным раком в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бион 3 (Merk Selbstmedikation, Германия), включающий в себя комбинацию трех тщательно подобранных штаммов симбионтных бактерий (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3), 12 витаминов, 12 микро- и макроэлементов, а также пребиотик инулин, предоставлен для исследований фармацевтической компанией Dr. Reddy's Laboratories.

Исследование проведено на базе Московской городской онкологической больницы № 62 департамента здравоохранения города Москвы.

Оценка эффективности Биона 3 как средства коррекции вторичных иммунных и микробиологических нарушений, а также предотвращения постхирургических инфекций проводилась у больных колоректальным раком как рандомизированное клиническое испытание.

В исследование включены 50 больных в возрасте от 49 до 75 лет, оперированных по поводу рака толстой и прямой кишки (Т3-4N0-2M0-1; стадии IIА-IV). Подготовка больных к операции, оперативные вмешательства и ведение пациентов в послеоперационном периоде осуществлялись в соответствии с существующими стандартами. Всем больным с профилактической целью внутривенно вводили цефазолин: 2,0 г – за 40 мин до операции; 2,0 г – через 4 часа после окончания операции (периоперационная антибиотикопрофилактика).

Больные подразделены методом случайной выборки на группы:

1) Контрольная группа: стандартное ведение больного – 25 человек.

2) Тест-группа: стандартное ведение больного + Бион 3 (по 1 таблетке в течение 5 суток до операции и 30 суток после нее, начиная с 5-го дня после операции) – 25 человек.

В период проведения исследования другие иммуномодулирующие и пробиотические препараты не применялись.

Об эффективности Биона 3 судили по снижению частоты послеоперационных инфекционных осложнений на протяжении 1 месяца после операции и его способности корректировать иммунные расстройства, вызванные заболеванием и его лечением. Также оценивалось пробиотическое действие препарата.

Иммунологические и микробиологические показатели изучены в динамике у 14 человек контрольной группы, 15 больных тест-группы. Образцы крови для иммунологических исследований отбирали при поступлении (10-5-е сутки до операции), затем на 3-5-е и 30-35-е сутки после хирургического вмешательства. Образцы фекалий для микробиологических исследований отбирали на 10-5-е сутки до операции, затем на 6-9-е и 30-35-е сутки после нее.

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной лазерной цитометрии на приборе FACScan (Becton Dickinson, США) с использованием двухцветного реагента Simultest (флуоресцеин-изотиоцианат, фикоэритрин) (Becton Dickinson, США).

Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли по их способности поглощать клетки *Staphylococcus aureus*, меченные флуоресцеин-изотиоцианатом, на проточном цитометре FACScan.

Посев на питательные среды образцов кала и все дальнейшие исследования по выделению и идентификации микроорганизмов проводились с использованием общепринятых методик [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больные колоректальным раком хорошо перенесли периоперационный курс приема Биона 3: в тест-группе не отмечено ни одного случая развития нежелательных побочных явлений, связанных с применением этого препарата.

Схема применения Биона 3 была разработана с учетом литературных данных о том, что у онкологических больных последовательное применение синбиотиков до и после хирургического вмешательства корректирует иммунологические нарушения и расстройства кишечной микробиоты эффективнее, чем использование этих препаратов только в послеоперационном периоде [22].

Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови имеет большое значение не только для выявления/подтверждения иммуномодулирующего действия изучаемого препарата,

но и в связи с тем, что показатели клеточного иммунитета являются важными критериями прогноза течения онкозаболевания в послеоперационном периоде [14, 19].

При поступлении в стационар у большинства больных абсолютное и относительное содержание лимфоцитов в периферической крови было в пределах нормальных референсных значений (табл. 1). В контрольной группе в раннем послеоперационном периоде (3-5-е сутки после операции) абсолютное и относительное число лимфоцитов существенно снижалось (-42% и -50%), при этом их абсолютное количество падало до нижней границы нормы, а относительное число выходило за эту границу. У больных тест-группы, получавших БИОН 3, падение абсолютного и относительного содержания лимфоцитов в это время было менее выражено (-28% и -31%), а относительное число этих клеток было достоверно выше, чем в контроле. В позднем послеоперационном периоде (30-35-е сутки после операции) у всех больных отмечали увеличение относительного и абсолютного числа лимфоцитов, однако в контрольной группе их относительное количество было ниже такового при поступлении. Статистически значимых различий по содержанию лимфоцитов между группами через 1 месяц после хирургического вмешательства не выявлено, однако абсолютные значения в целом были выше в тест-группе.

Сходные закономерности выявлены и при изучении динамики содержания Т-лимфоцитов (CD3+ клеток) в периферической крови (табл. 1). В контрольной группе в раннем послеоперационном периоде среднее абсолютное и относительное число этих клеток выходило за нижний порог нормальных значений. При использовании Биона 3 удавалось в значительной степени минимизировать падение этого показателя. Так, если в контроле снижение среднего абсолютного числа CD3+ клеток составило 49%, то в тест-группе – 34%. В позднем послеоперационном периоде во всех группах содержание Т-лимфоцитов возрастало. Через 1 месяц после резекции опухоли в контрольной группе абсолютное число этих клеток оставалось на более низком уровне, чем при поступлении, тогда как у больных, получавших БИОН 3, это число достоверно не отличалось от такового до хирургического вмешательства и превышало абсолютное количество CD3+ лимфоцитов в контроле.

Также выявлены отличия между группами по динамике содержания CD3+CD4+ клеток в периферической крови (табл. 1). В контрольной группе в раннем послеоперационном периоде наблюдалось значительное падение абсолютного числа этих клеток (-43%). Среднее значение этого пока-

Влияние Биона 3 на динамику некоторых иммунологических показателей периферической крови больных колоректальным раком

Показатель	При поступлении		Ранний послеоперационный период		Поздний послеоперационный период		Референсные значения (норма)
	Контроль	Бион 3	Контроль	Бион 3	Контроль	Бион 3	
Лимфоциты: % x 10 ⁶ /мл	28±9 2,10±0,68	26±7 1,95±0,53	14±4‡ 1,22±0,35‡	18±6*‡ 1,41±0,44‡	21±6‡ 1,65±0,46	25±6 1,99±0,49	19–37 1,2–3,4
CD3+ клетки: % x 10 ⁶ /мл	73±9 1,54±0,20	75±8 1,46±0,16	65±8‡ 0,79±0,10‡	68±9‡ 0,96±0,13*‡	67±7 1,10±0,11‡	71±10 1,41±0,20*	66–82 0,8–2,2
CD3+CD4+ клетки: % x 10 ⁶ /мл	46±5 0,97±0,10	47±6 0,94±0,12	65±8‡ 0,79±0,10‡	52±9* 0,73±0,13*‡	46±6 0,78±0,12‡	49±6 0,98±0,12*	38–52 0,6–1,6
CD3+CD8+ клетки: % x 10 ⁶ /мл	23±4 0,49±0,08	24±5 0,47±0,10	19±5‡ 0,23±0,06‡	13±4*‡ 0,18±0,05*‡	17±4‡ 0,28±0,07‡	18±5‡ 0,36±0,10*‡	17–33 0,19–0,65
CD3-CD16+CD56+ клетки: % x 10 ⁶ /мл	14±6 0,29±0,13	13±6 0,25±0,12	17±5 0,21±0,06‡	16±6 0,22±0,08	14±4 0,23±0,07	13±5 0,26±0,10	8–20 0,12–0,45
CD3+CD16+CD56+ клетки: % x 10 ⁶ /мл	3,1±1,1 0,065±0,023	3,3±1,5 0,064±0,029	2,6±0,8 0,032±0,010‡	2,4±1,0‡ 0,034±0,014‡	2,6±1,2 0,043±0,020‡	2,3±0,9‡ 0,046±0,018	<10 <0,2
CD4+/CD8+: отн. ед.	2,0±0,4	2,0±0,5	2,4±0,6‡	4,1±1,2*‡	2,8±1,0‡	2,8±1,0‡	1,1–2,5
Фагоцитарная активность нейтрофилов: %	83±6	82±6	78±7	79±8	79±5	87±6*‡	80–90

Примечание: * - p<0,05 в сравнении с контролем; ‡ - p<0,05 в сравнении с показателями при поступлении.

зателя выходило за нижнюю границу нормальных значений. В это же время у больных, получавших Бион 3, снижение содержания CD3+CD4+ лимфоцитов было менее выраженным (-22%), при этом и абсолютное, и относительное число этих клеток было достоверно выше, чем в контроле. В позднем послеоперационном периоде в контрольной группе содержание CD3+CD4+ лимфоцитов возрастало, но их абсолютное число оставалось на более низком уровне, чем при поступлении в стационар. В тест-группе выявлено полное восстановление этого показателя до предоперационного уровня.

Динамика абсолютного содержания CD3+CD8+ лимфоцитов в периферической крови у больных обеих групп в целом была однотипной: снижение числа этих клеток, наблюдавшееся в раннем послеоперационном периоде, через 1 месяц после хирургического вмешательства сменялось ростом этого показателя, который, тем не менее, оставался на более низком уровне, чем при поступлении (табл. 1). В тест-группе, несмотря на выраженное падение абсолютного числа CD3+CD8+ клеток в раннем послеоперационном периоде (-60% в сравнении с -53% в контроле), через 1 месяц после хирургического вмешательства их содержание было достоверно выше такового в контроле. Отличительной особенностью контрольной группы был нисходящий тренд относительного количества CD3+CD8+ лимфоцитов, сохраняющийся и в позднем послеоперационном периоде, тогда как в группе больных, по-

лучавших Бион 3, через 1 месяц после резекции опухоли этот тренд менял свой вектор.

Исходно в обеих группах отмечено нормальное отношение числа CD3+CD4+ клеток к количеству CD3+CD8+ лимфоцитов (иммунорегуляторный индекс) (табл. 1). У больных контрольной группы это соотношение постепенно возрастало в течение всего послеоперационного периода. У пациентов, принимавших Бион 3, иммунорегуляторный индекс через 3–5 дней после хирургического вмешательства резко возрастал (+105%), а через 1 месяц несколько снижался, оставаясь при этом на уровне, превышающем исходные показатели. В позднем послеоперационном периоде различий этого показателя между группами не выявлено.

Соотношение субпопуляций лимфоцитов меняется при многих, в том числе онкологических заболеваниях, и в ряде случаев может служить независимым критерием как прогноза течения этих заболеваний, так и эффективности проводимого лечения. В частности, доказано, что соотношение CD3+CD4+/CD3+CD8+ в предоперационном периоде может использоваться как прогностический критерий у больных колоректальным раком: при его высоком уровне показатели выживаемости больных существенно выше [19]. В этой связи заслуживает внимания факт значительного увеличения иммунорегуляторного индекса в раннем послеоперационном периоде у больных, принимавших Бион 3.

Помимо Т-лимфоцитов, существенное значение как для противоинфекционной защиты, так и для реализации противоопухолевого ответа имеет популяция естественных киллерных (NK) клеток, характеризующихся иммунофенотипом CD3-CD16+CD56+. Известно, что их высокий уровень в предоперационном периоде ассоциирован с большей выживаемостью / продолжительностью жизни больных колоректальным раком [19].

При поступлении у большинства обследованных больных абсолютное и относительное число CD3-CD16+CD56+ лимфоцитов в периферической крови было в пределах нормальных референсных значений (табл. 1). В обеих группах выявлены восходящий тренд относительного содержания NK-клеток в раннем послеоперационном периоде и возврат этого показателя на исходный уровень через 1 месяц после резекции опухоли. У больных контрольной группы в раннем послеоперационном периоде абсолютное количество CD3-CD16+CD56+ лимфоцитов существенно снижалось, тогда как в тест-группе отмечена лишь тенденция к его снижению. В позднем послеоперационном периоде абсолютное число NK-клеток возрастало в обеих группах, однако у больных, получавших Бион 3, восстановление количества этих клеток было более полным. Подчеркнем, что среднее абсолютное число CD3-CD16+CD56+ лимфоцитов у пациентов контрольной группы через 1 месяц после операции было ниже условного порогового значения ($0,25 \times 10^6$ клеток/мл), что считается неблагоприятным прогностическим фактором [14]. У больных, принимавших Бион 3, в позднем послеоперационном периоде среднее количество NK-клеток было несколько выше указанного порогового уровня.

Роль естественных киллерных Т-клеток (NKT) с иммунофенотипом CD3+CD16+CD56+ при опухолевых заболеваниях противоречива. Считается, что в функциональном отношении существуют, как минимум, две субпопуляции NKT-клеток, одна из которых стимулирует иммунный, в том числе противоопухолевый, ответ, другая – подавляет его. Тем не менее в целом повышенное число CD3+CD16+CD56+ клеток может рассматриваться как благоприятный прогностический фактор при колоректальном раке, а низкое содержание этих клеток в печени ассоциировано с развитием печеночных метастазов при карциномах толстой и прямой кишки, а также желудка [11].

В контрольной группе и у больных, получавших Бион 3, абсолютное число естественных

киллерных CD3+CD16+CD56+ Т-клеток (NKT) в раннем послеоперационном периоде снижалось примерно вдвое, а относительное количество этих клеток уменьшалось на 16% и 27%, соответственно (табл. 1). В позднем послеоперационном периоде абсолютное содержание CD3+CD16+CD56+ клеток несколько увеличивалось в обеих группах. Несмотря на отсутствие существенных различий этого показателя между группами, через 1 месяц после хирургического вмешательства в контрольной группе уровень NKT-клеток был достоверно ниже, чем при поступлении в стационар, тогда как у больных, получавших Бион 3, число этих лимфоцитов статистически значимо не отличалось от их исходного количества.

Нейтрофильные гранулоциты представляют собой еще одну важнейшую составляющую противоинфекционной защиты. От функционального состояния этого звена врожденного иммунитета в значительной степени зависит течение послеоперационного периода, в частности вероятность развития инфекционных осложнений.

В обеих группах больных в раннем послеоперационном периоде отмечали выраженную тенденцию к снижению фагоцитарной активности нейтрофилов (табл. 1). Через 30-35 суток после операции в контроле средний уровень фагоцитарной активности оставался на нижней границе нормальных референсных значений. Под влиянием Биона 3 происходила полная нормализация фагоцитарной активности нейтрофилов, при этом ее уровень в позднем послеоперационном периоде превышал таковой до оперативного вмешательства.

Описанные выше иммунологические изменения в группе больных, получавших до и после операции Бион 3, в значительной степени коррелировали с пробиотическим действием препарата. При поступлении у большинства больных среднее количество бифидобактерий в фекалиях было несколько снижено (табл. 2). Также ниже нормы было содержание лактобактерий при госпитализации, а среднее количество клостридий и условнопатогенных энтеробактерий превышало норму. Выявлено незначительное количество ($1,2-2,9 \lg$ КОЕ/г фекалий) гемолитических бактерий. Другие изученные микробиологические показатели укладывались в референсные границы нормы. Исходные изменения микробиологического пейзажа кишечника можно объяснить как возрастными особенностями обследованных лиц [6], так и наличием у них опухолевого заболевания [10].

Таблица 2

Влияние Биона 3 на количественный состав микрофлоры кишечника больных колоректальным раком

Микроорганизмы	При поступлении		Ранний послеоперационный период		Поздний послеоперационный период		Норма
	Контроль	Тест-группа (Бион 3)	Контроль	Тест-группа (Бион 3)	Контроль	Тест-группа (Бион 3)	
Бифидобактерии	8,6±0,5	8,4±0,7	8,3±0,4	9,4±0,6*‡	8,4±0,6	9,6±1,0*‡	9-10
Лактобактерии	6,1±0,9	6,4±0,7	5,8±0,8	6,6±1,0*	6,2±0,9	7,2±0,8*‡	7-8
Энтерококки	5,3±0,8	5,1±0,9	5,6±0,7	5,3±0,8	6,7±0,9‡	4,8±1,1*	5-8
Клостридии	5,8±0,7	6,0±1,0	5,6±0,8	5,5±1,1	5,9±1,3	5,6±1,1	<5
Кишечные палочки типичные	7,1±0,9	6,9±1,2	6,8±1,0	6,7±1,1	7,2±0,8	7,3±1,2	7-8
Кишечные палочки лактозонегативные	3,3±0,8	2,5±0,9	3,0±0,9	2,4±0,8	3,6±1,1	2,7±0,9	<5
Другие условно-патогенные энтеробактерии	4,5±0,8	4,3±0,5	4,3±0,6	3,9±0,6	4,7±0,7	2,5±0,8*‡	<4
Стафилококки	2,7±0,7	2,4±1,0	2,9±1,0	2,6±0,9	2,8±0,9	2,3±0,8	<4
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	4,2±1,5	3,9±1,2	4,0±1,5	3,5±1,2	3,9±1,5	2,9±1,2	<4
Гемолитические бактерии	1,2±0,6	2,9±1,1*	1,4±0,4	1,8±0,9‡	2,0±0,5‡	0,9±0,5*‡	0

Примечание: Цифры в таблице представляют собой lg КОЕ/г фекалий; * - $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ‡ - $p < 0,05$ в сравнении с показателями при поступлении.

В контрольной группе содержание бифидобактерий и лактобактерий в фекалиях существенно не изменялось в послеоперационном периоде, хотя следует отметить тенденцию к снижению числа этих бактерий в ранний послеоперационный период и возвращение их количества к исходным значениям через 1 месяц после операции (табл. 2). На фоне применения Биона 3 достоверно увеличивалось содержание бифидобактерий и лактобактерий, причем число первых увеличивалось уже в раннем послеоперационном периоде. В конечном итоге периоперационный курс приема пробиотически-мультивитаминного комплекса увеличивал количество бифидобактерий на 1,2 lg, а лактобактерий – на 0,8 lg.

Среднее число энтерококков на грамм фекалий в группе больных, не получавших Бион 3, увеличивалось через 1 месяц после операции на 1,4 lg. Прием пробиотически-мультивитаминного препарата не только препятствовал увеличению количества энтерококков, но и оказывал тенденцию к снижению (-0,3 lg) их содержания в позднем послеоперационном периоде, что заслуживает внимания с учетом потенциальной патогенности некоторых представителей этого рода бактерий.

Количество кишечных палочек, в том числе лактозонегативных, а также клостридий и стафи-

лококков существенно не менялось в послеоперационном периоде во всех группах больных. Достоверных отличий между группами по этим показателям также не выявлено, что по крайней мере отчасти можно объяснить их большими индивидуальными вариациями.

В контрольной группе число условно-патогенных энтеробактерий (без учета кишечных палочек) на грамм фекалий также существенно не изменялось после хирургического вмешательства. У больных, получавших Бион 3, количество энтеробактерий в позднем послеоперационном периоде существенно падало и было на 2,2 lg ниже такового в контроле.

Содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida* в контрольной группе как в раннем, так и позднем послеоперационном периодах не отличалось от исходных показателей. На фоне применения Биона 3 отмечена выраженная тенденция к снижению их среднего количества, которое через 1 месяц после хирургического вмешательства было на 1 lg ниже, чем у больных группы сравнения. У пациентов, принимавших Бион 3, в позднем послеоперационном периоде отмечено достоверное снижение числа гемолитических бактерий, несмотря на высокую вариативность этого показателя.

Таблица 3

Влияние Биона 3 на частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений у больных колоректальным раком

	Контроль (n=25)	Бион 3 (n=25)
Общее число послеоперационных инфекционных осложнений	9 (36%)	5 (20%)
Инфекции области хирургического вмешательства	4 (16%)	3 (12%)
Пневмония	4 (16%)	2 (8%)
Инфекции мочевых путей	1 (4%)	0

Положительные иммунологические и микробиологические сдвиги доказывают наличие иммуностимулирующей и пробиотической активности препаратов, однако не гарантируют клинической эффективности в той или иной конкретной ситуации. Так, по данным литературы различные пробиотические препараты далеко не во всех случаях были способны снижать число и выраженность послеоперационных инфекционных осложнений [5]. Положительные результаты в этом отношении были документированы в основном у больных, подверженных хирургическим вмешательствам на верхних отделах ЖКТ, в частности по поводу рака желчевыводящих путей [12, 20, 22]. В этой связи большой интерес представляют полученные нами данные о влиянии Биона 3 на развитие инфекционных осложнений у оперированных больных колоректальным раком.

У пациентов контрольной группы, которые были подвержены только периоперационной антибиотикопрофилактике для снижения риска инфекционных осложнений, частота развития последних составляла 36%, при этом их преобладающими видами были раневая инфекция и пневмония (табл. 3). Бион 3 при его включении в комплекс профилактических и реабилитационных мероприятий, осуществляемых до и после хирургического вмешательства, проявлял выраженную тенденцию к предотвращению послеоперационных инфекционных осложнений: частота всех осложнений была почти в 2 раза ниже, чем в контроле; при этом инфекции области хирургического вмешательства и пневмония наблюдались, соответственно, на четверть и вдвое реже, чем у пациентов, получавших только стандартную антибиотикопрофилактику.

Таким образом, курсовое применение Биона 3 до и после хирургического вмешательства в целом снижало степень падения количественных показателей клеточного иммунитета в раннем послеоперационном периоде, а в позднем послеоперационном периоде способствовало нормализации измененных иммунологических показателей. В конечном итоге в периферической крови больных колоректальным раком на фоне приема

Бион 3 в большей степени, чем в контроле, увеличивалось абсолютное число CD3+, CD3+CD4+ и CD3+CD8+ клеток, а средний уровень CD3-CD16+CD56+ лимфоцитов был выше, чем $0,25 \times 10^6$ клеток/мл, что в совокупности является положительным фактором прогноза течения основного заболевания [14, 19].

Вполне ожидаемой явилась выявленная нами способность пробиотически-мультивитаминного комплекса корректировать расстройства кишечной микрофлоры. Бион 3 увеличивал содержание бифидобактерий и лактобактерий в фекалиях, при этом уменьшая число представителей условно-патогенной микрофлоры. Это также можно расценить как положительный прогностический фактор в отношении не только противoinфекционной защиты, но и исхода основного заболевания.

Раскрытие роли иммунной системы как в защитных реакциях против болезнетворных микробов, так и в поддержании патологического процесса, обосновывает необходимость использования иммунокорректирующих средств для профилактики и лечения инфекционных воспалительных заболеваний [2], в частности инфекционных осложнений хирургических вмешательств. Результаты настоящего исследования согласуются с литературными сведениями о возможности применения с этой целью некоторых пробиотиков [1].

Суммарно клинические и лабораторные данные подтверждают выраженную пробиотическую и иммуностимулирующую активность Биона 3 и говорят о перспективности использования этого препарата у больных колоректальным раком для предотвращения послеоперационных инфекционных осложнений. Представляется целесообразным исследовать эффективность этого пробиотически-мультивитаминного комплекса у других хирургических больных. Выполненные ранее работы документировали иммуностимулирующую эффективность Биона 3 в основном у здоровых добровольцев [8, 24], поэтому практически важным выводом настоящего исследования является то, что Бион 3 способен стимулировать противoinфекционную защиту и в условиях исходного иммунодефицита.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Калюжин О.В.* Пробиотики как современные средства укрепления противоинфекционной иммунной защиты: миф или реальность? // *Русский медицинский журнал.* – 2012. – № 28. – С. 1395-1401.
2. *Караулов А.В., Сокуренок С.И., Калюжин О.В., Евсегнеева И.В.* Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2000. – № 1. – С. 7-13.
3. *Митрохин С.Д.* Концепция профилактики инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных с использованием иммунобиологических препаратов // *Русский медицинский журнал.* – 2011. – № 32. – С. 2032-2037.
4. *Соколов А.А., Митрохин С.Д., Амерханова А.М. и др.* Профилактика госпитальных гнойно-септических инфекций у больных колоректальным раком // *Российский онкологический журнал.* – 2008. – № 3. – С. 15-17.
5. *Anderson A.D., McNaught C.E., Jain P.K., MacFie J.* Randomized clinical trial of symbiotic therapy in elective surgical patients // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 241-245.
6. *Biagi E., Candela M., Fairweather-Taight S., Franceschi C., Brigidi P.* Ageing of human metaorganism: the microbial counterpart // *Age.* – 2012. – Vol. 34. – P. 247-267.
7. *Chin K.F., Kallam R., O'Boyle C., MacFie J.* Bacterial translocation may influence the long-term survival in colorectal cancer patients // *Dis. Colon Rectum.* – 2007. – Vol. 50 (3). – P. 323-330.
8. *de Vrese M., Winkler P., Rautenberg P. et al.* Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3 on common cold episodes: Double blind, randomized, controlled trial // *Clinical Nutrition.* – 2005. – Vol. 24. – P. 481-491.
9. *Dimick J.B., Cowan J.A. Jr., Upchurch G.R. Jr., Colletti L.M.* Hospital volume and surgical outcomes for elderly patients with colorectal cancer in the United States // *J. Surg. Res.* – 2003. – Vol. 114 (1). – P. 50-56.
10. *Gionotti L., Morelli L., Galbiati F. et al.* A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16 (2). – P. 167-175.
11. *Gulubova M., Manolova I., Kyurkchiev D., Julianov A., Altunkova I.* Decrease in intrahepatic CD56+ lymphocytes in gastric and colorectal cancer patients with liver metastases // *APMIS.* – 2009. – Vol. 117 (12). – P. 870-879.
12. *Kanazawa H., Nagino M., Kamiya S. et al.* Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2005. – Vol. 390. – P. 104-113.
13. *Liu Z.H., Huang M.J., Zhang X.W. et al.* The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012. – Dec 12 [Epub ahead of print].
14. *Milasiene V., Stratilatovas E., Norkiene V.* The importance of T-lymphocyte subsets on overall survival of colorectal and gastric cancer patients // *Medicina (Kaunas).* – 2007. – Vol. 43 (7). – P. 548-554.
15. *Morris E.J., Taylor E.F., Thomas J.D. et al.* Thirty-day postoperative mortality after colorectal cancer surgery in England // *Gut.* – 2011. – Vol. 60 (6). – P. 806-813.
16. *Murray P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H. et al.* Manual of Clinical Microbiology, 9th ed. – Washington D.C.: ASM Press, 2007. – 673 p.
17. *Ordemann J., Jacobi C.A., Schwenk W., Stösslein R., Müller J.M.* Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections // *Surg. Endosc.* – 2001. – Vol. 15 (6). – P. 600-608.
18. *Patel S., Lutz J.M., Panchagnula U., Bansal S.* Anesthesia and perioperative management of colorectal surgical patients - specific issues (part 2) // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 28 (3). – P. 304-313.
19. *Qiu H., Xiao-Jun W., Zhi-Wei Z., Gong C., Guo-Qiang W., Li-Yi Z., Yuan-Fang L., Rajiv-Prasad K.* The prognostic significance of peripheral T-lymphocyte subsets and natural killer cells in patients with colorectal cancer // *Hepatogastroenterology.* – 2009. – Vol. 56 (94-95). – P. 1310-1315.
20. *Rayes N., Seehofer D., Theruvath T. et al.* Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 246. – P. 36-41.
21. *Sjo O.H., Larsen S., Lunde O.C., Nesbakken A.* Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer // *Colorectal Dis.* – 2009. – Vol. 11 (7). – P. 733-739.
22. *Sugawara G., Nagino M., Nishio H. et al.* Perioperative symbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 244. – P. 36-41.
23. *Whelan R.L., Franklin M., Holubar S.D. et al.* Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans // *Surg. Endosc.* – 2003. – Vol. 17 (6). – P. 972-978.
24. *Wrinkler P., de Vrese M., Laue Ch., Schrezenmeir J.* Effect of a dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters // *Int. J. Clin. Pharmacol. Therapeutics.* – 2005. – Vol. 43 (7). – P. 318-326.