

© С.М.Лазарев, О.В.Воронина, 2009  
УДК 616.33/351-089-008.98:612.015.36

С.М.Лазарев, О.В.Воронина

## БИОЦЕНОЗСБЕРЕГАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ В ХИРУРГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Кафедра хирургических болезней с курсом малоинвазивной хирургии, эндоскопии и лазерных медицинских технологий ФПК (зав. — проф. С.М.Лазарев) Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова

**Ключевые слова:** микроэкология, коррекция дисбиоза, иммунитет, экофлор.

**Введение.** Определяющим фактором здоровья человека является сохранение и поддержание гомеостаза. Среди базовых систем регуляции гомеостаза являются микроэкологическая система и система регуляции симбиоза микроорганизмов и, в частности, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [13, 15].

Оптимальный уровень микрофлоры ЖКТ — информативный показатель стабильности динамического равновесия внутренней системы организма [2, 5, 14]. Именно микрофлора может рассматриваться как своеобразный экстракорпоральный орган [3, 12].

Ослабление системообразующих факторов, возникающее в результате развития острых хирургических заболеваний органов ЖКТ, приводит к нарушению микроэкологии кишечного биотопа и формированию патологического биоценоза [7, 9, 11, 13].

Дисбиоз кишечника — клинко-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и (или) количественного состава микрофлоры с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств. Дисбиоз кишечника у хирургических больных — результат воздействия на организм таких факторов риска, как оперативные вмешательства, антибактериальная терапия, сниженный иммунитет, наличие гнойно-воспалительных процессов, стресс и др. [6, 8].

Оперативные вмешательства на органах ЖКТ в первую очередь сопровождаются угнетением защитно-приспособительных барьерных механизмов кишечника, обеспечивающих его микроэкологический гомеостаз. Это типичная реакция целостного организма на формирование

стрессового послеоперационного адаптационного синдрома. При этом происходят изменения в кишечном биотопе, который становится дополнительным фактором агрессии в отношении организма человека [4, 10]. Решение данной проблемы послеоперационного периода заключается в коррекции микроэкологических нарушений ЖКТ.

В последние десятилетия созданы современные формы препаратов-пробиотиков, механизм действия которых направлен на восстановление и поддержание на оптимальном уровне кишечной микрофлоры [1, 3]. Оформилось новое направление в лечении ряда заболеваний — биоценозсберегающее лечение, которое основано на применении биопрепаратов-пробиотиков.

Цель исследования — изучить влияние биоценозсберегающего лечения на изменения микроэкологического фона тонкой и толстой кишки и показатели иммунной системы организма у больных, оперированных в экстренном порядке на органах ЖКТ.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 139 больных, оперированных на органах ЖКТ с 2005 по 2008 г. Основную группу составили 66 человек [средний возраст —  $(53 \pm 2,3)$  года], получавших биопрепарат в сочетании с комплексным лечением, контрольную группу — 73 [средний возраст —  $(56 \pm 1,8)$  года], получавших базовое комплексное лечение. При сравнении показателей с использованием критерия Стьюдента достоверных различий распределения по полу и возрасту между контрольной и основной группой не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Характеристика групп представлена в табл. 1.

Критерии исследования включали: 1) наличие острого хирургического заболевания, исключая онкологические; 2) оперативный доступ — лапаротомный; 3) дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры. Клиническое наблюдение за двумя группами больных осуществляли в течение 10–14 дней послеоперационного периода.

Главный показатель распределения больных — наличие дисбиотических нарушений кишечника различной степени

Таблица 1

**Характеристика обследованных групп**

Показатели	Группы		Всего	
	Контрольная (n=73)	Основная (n=66)	Абс. число	%
Возраст:				
до 60 лет	42	39	81	58,3
старше 60	31	27	58	41,7
Пол:				
мужчины	28	31	59	42,4
женщины	45	35	80	57,6

выраженности, которые выявлялись во всех случаях, включённых в исследование нозологических категорий (табл. 2).

Все больные оперированы на органах желудочно-кишечного тракта в экстренном порядке и получали унифицированное лечение в соответствии со стандартными протоколами ведения хирургических больных соответствующих нозологических категорий, утверждёнными Минздравом РФ.

Для восстановления дисбиотических нарушений и сохранения постоянства кишечного биотопа у больных после операций на органах желудочно-кишечного тракта использовали пробиотический препарат-консорциум «Экофлор», основа которого — иммобилизованный на углеродминеральном сорбенте СУМС-1 концентрат природных штаммов живых бифидо- и лактобактерий антагонистически активных видов — *B. bifidum*, *B. longum* и *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*.

При пероральном приёме «Экофлор» назначался в дозе 5 г на 1 приём за 10–15 мин до еды 3 раза в день в течение 10–14 дней. Зондовая коррекция дисбиоза у больных с острой кишечной непроходимостью осуществлялась гравитационным методом с подключением инфузионных систем и дозирующей капельницы или принудительным введением с помощью шприца Жане до момента удаления зонда. В просвет кишки через назоинтестинальный зонд вводили «Экофлор» в дозе 5 г в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида (3 раза в сутки) с экспозицией 45–60 мин, после чего зонд открывался для свободного оттока в течение 5–7 сут.

Эффективность биоценозсберегающего лечения оценивали по бактериологическим данным трансформации

просветной микрофлоры тонкой и толстой кишки, степени выраженности дисбиотических нарушений [7] и изменениям показателей иммунного статуса больных.

**Результаты и обсуждение.**

Анализ результатов лечения выявил ряд позитивных местных и системных эффектов, отчётливо проявившихся у больных основной группы. Проведённое бактериологическое исследование химуса, полученного с помощью назоинтестинального зонда, свидетельствовало о наличии бактериальной контаминации тонкой кишки у обследованных больных (табл. 3).

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (small intestinal bacterial overgrowth syndrome — SIBOS) развивается при изменении условий для формирования нормобиоценоза в данном биотопе и при транслокации бактерий из дистальных отделов ЖКТ. Избыточный рост микрофлоры в тонкой кишке способен оказывать дезадаптивное действие на организм, как при манифестации синдрома, так и без клинических его проявлений [9].

В раннем послеоперационном периоде (1-е сутки) у всех больных имелся высокий уровень бактериальной контаминации кишечного содержимого — общая обсеменённость составляла  $10^9$ – $10^{12}$  КОЕ/мл. Бактериальная флора приобрела типично толстокишечный характер. В посевах чаще обнаруживали условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, что свидетельствовало об исходно тяжёлом состоянии больных.

При микробиологическом мониторинге установлено, что проведение зондовой коррекции биоценоза тонкой кишки приводит к уменьшению её микробной контаминации — снижению титра бактериальной обсеменённости до  $10^3$ – $10^5$  КОЕ/мл и количества микробных ассоциаций. Среднее число культур в ассоциациях составило  $1,2 \pm 0,3$ .

В основной группе больных к 5–7-м суткам практически восстановился физиологический

Таблица 2

**Распределение больных по нозологическим категориям**

Нозологическая категория	Группы			
	Контрольная		Основная	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Острый аппендицит	21	28,8	19	28,9
Острый холецистит	15	20,5	16	24,2
Осложнения язвенной болезни и двенадцатиперстной кишки (перфорация, кровотечение, стеноз, пенетрация)	13	17,8	9	13,6
Острый панкреатит	7	9,6	7	10,6
Острая кишечная непроходимость	17	23,3	15	22,7
Всего	73	100	66	100

Таблица 3

**Бактериологическое исследование микрофлоры тонкой кишки**

Таксономическая принадлежность микроорганизмов	1-е сутки		5-7-е сутки	
	Удельное содержание микроорганизмов, lg КОЕ/мл			
	M±m	%	M±m	%
Bifidobacterium spp.	6,4±0,1*	14,4	7,2±0,1*	25,1
Lactobacillus spp.	4,5±0,3*	9,7	6,7±0,2*	19,9
E. coli лактозопозитивные	2,8±0,1	9,9	5,3±0,1	9,7
E. coli лактозонегативные	5,9±0,3*	8,4	–	–
E. coli слабоферментирующие	4,4±0,2*	7,2	–	–
E. coli гемолитические	6,4±0,3*	5,6	–	–
Staphylococcus spp.	3,4±0,3*	6,7	–	–
Proteus	3,5±0,2	5,7	2,9±0,2	5,5
Candida	2,3±0,3*	5,9	5,1±0,3*	9,5
Clostridium spp.	1,7±0,3*	8,1	–	–
Klebsiella spp.	5,5±0,03*	7,5	5,6±0,02*	11,9
Enterobacter spp.	1,7±0,03	7,3	0,9±0,03	8,5
Citrobacter spp.	0,75±0,02	3,6	0,7±0,02	5,9

\* Здесь и в табл. 4–5: достоверность различий с вероятностью 95% ( $p < 0,05$ ).

уровень микроорганизмов тонкой кишки, тогда как в контрольной группе выраженные явления дисбиоза сохранялись до удаления назоинтестинального зонда.

Биоценозсберегающий способ лечения, являясь по существу фактором селективной деконтаминации тонкой кишки, эффективно устраняет

угрозу энтерогенного инфицирования организма благодаря восстановлению моторно-эвакуаторной функции ЖКТ.

При изучении состава фекальной микрофлоры у всех обследованных больных до начала лечения исходные показатели были сопоставимы (табл. 4).

Таблица 4

**Сравнительная динамика трансформации фекальной микрофлоры (M±m)**

Таксономическая принадлежность микроорганизмов	Допустимый уровень микроорганизмов, lg КОЕ/г	Основная группа, n=66		Контрольная группа, n=73	
		Удельное содержание микроорганизмов, lg КОЕ/г (M±m)			
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Bifidobacterium spp.	9–10	5,7±0,3	9,3±0,2*	5,9±0,3	7,9±0,3*
Lactobacillus spp.	6–8	4,4±0,2	6,3±0,2*	4,3±0,2	5,3±0,2*
E. coli лактозопозитивные	7–8	7,1±0,2	8,1±0,2*	6,9±0,1	7,5±0,2
E. coli лактозонегативные	–	7,3±0,3	–	7,0±0,1	–
E. coli слабоферментирующие	–	4,1±0,2	–	3,9±0,3	2,3±0,3
E. coli гемолитические	–	2,9±0,1	–	3,3±0,2	–
Bacteroides spp.	7–11	6,8±0,3*	9,5±0,2*	6,1±0,2*	7,7±0,01*
Enterococcus spp.	5–8	7,8±0,2	5,2±0,2*	8,4±0,1	6,1±0,1*
Candida	3–4	5,1±0,2	4,3±0,2*	5,3±0,2	4,0±0,3*
Staphylococcus spp.	3–4	4,3±0,1	2,7±0,3*	4,7±0,2	3,5±0,1*
Clostridium spp.	5–6	6,3±0,01	4,9±0,1*	6,1±0,1	5,2±0,1*
Klebsiella spp.	3–4	3,2±0,2	2,1±0,2	3,7±0,3	3,1±0,2
Enterobacter spp.	3–4	4,1±0,2	1,7±0,2	3,9±0,2	3,6±0,2
Proteus	3–4	3,4±0,01	2,5±0,3	3,6±0,2	3,1±0,2
Citrobacter spp.	3–4	4,2±0,2	3,2±0,1	4,5±0,3	4,1±0,2

Таблица 5

## Динамика показателей иммунного статуса (M±m)

Показатели	Норма	Основная группа, n=66		Контрольная группа, n=73	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD <sup>3+</sup> (Т-лимфоциты), %	50–76	56,6±1,7	77,6±1,8*	48,9±2,3	61,1±1,5*
CD <sup>3+</sup> (Т-лимфоциты), ×10 <sup>9</sup> /л	0,8–2,0	0,5±0,02	2,2±0,2*	0,45±0,1	0,7±0,1*
CD <sup>4+</sup> (Т-хелперы), %	32–44	30,4±1,3	44,9±0,3*	31,0±0,4	40,4±1,3*
CD <sup>8+</sup> (Т-супрессоры), %	18–30	29,2±0,1	21,7±0,3	28,9±0,2	24,3±0,5
CD <sup>16+</sup> (Т-киллеры), %	11–23	22,8±0,4	12,1±0,7*	23,1±0,1	18,4±0,5*
CD <sup>22+</sup> (В-лимфоциты), %	11–20	12,0±0,1	21,7±0,25	11,7±0,1	19,1±0,3
C <sup>22+</sup> (В-лимфоциты), ×10 <sup>9</sup> /л	0,23–0,35	0,22±0,01	0,38±0,25	0,21±0,2	0,29±0,1
ФИ, %	66–74	67,1±0,9	73,0±0,6	66,2±2,1	69,4±2,1
ФЧ, %	8–12	9,1±0,1	11,8±0,1	8,9±0,2	10,4±0,01
Иммуноглобулины (г/л):					
А	0,7–4,0	1,7±0,1*	3,4±0,2*	0,9±0,2*	2,3±0,1*
М	0,4–2,6	2,7±0,01	2,5±0,2*	2,4±0,1	2,1±0,03*
G	7–15	11,4±0,3	15,7±0,1*	9,9±0,1	12,4±0,4*
А в химусе, мкг/мл	50±260	155±50	276±46*	160±53	156±60*

\* Достоверность различий с вероятностью 95% (p<0,05).

Как следует из табл. 4, отмечалось снижение содержания *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. на несколько порядков и рост условно-патогенной микрофлоры, которая выявлялась в количествах, превышающих допустимые. На фоне проведения биоценозсберегающего лечения у больных основной группы улучшились показатели микробного профиля фекалий. Прежде всего возросла концентрация облигатной микрофлоры — *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *E. coli* лактозопозитивные и *Bacteroides* spp. Уменьшилось удельное содержание условно-патогенной микрофлоры, в основном представленной бактериями семейства *Enterobacteriaceae* и кокками. Отмечалась полная элиминация *Escherichia coli* с изменёнными биологическими свойствами и ассоциацией условно-патогенных бактерий. Медленнее нормализовались показатели дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Данное обстоятельство расценивалось как присутствие кандидоносительства у больных до операции, обусловленное длительным приёмом антибактериальных препаратов, и проявление ослабления колонизационной резистентности слизистой оболочки толстой кишки в послеоперационном периоде.

В контрольной группе нарушения фекальной микрофлоры сохранялись или уровень содержания микроорганизмов находился в границах допустимых значений.

Исходно в послеоперационном периоде дисбиоз толстой кишки различной степени выраженности наблюдался у 100% обследованных больных.

На фоне проведённого биоценозсберегающего лечения у 45 (68,2%) больных основной группы произошло восстановление микроэкологии толстой кишки по сравнению с контрольной группой — 19 (26,1%) больных. У 21 (31,8%) больного основной группы сохранялись дисбиотические нарушения фекальной микрофлоры, что требовало более длительного использования биопрепарата «Экофлор». К этой категории отнесены больные, перенёвшие оперативные вмешательства по поводу острого панкреатита и острой кишечной непроходимости, а также течение послеоперационного периода которых осложнилось перитонитом.

В контрольной группе доля больных с дисбиозом толстой кишки сохранялась высокой — 54 (73,9%).

Исследования иммунного статуса проводили в 1-е сутки после операции и на 10–14-е сутки лечения (табл. 5).

Иммунный статус сравниваемых групп больных сразу после операции характеризовался снижением активности Т-клеточного и В-гуморального иммунитета, а также фагоцитарной активности нейтрофилов. Снижение активности иммунорегуляторных клеток выражалось в уменьшении общего числа Т-лимфоцитов и прежде всего Т-хелперов. При оценке В-гуморального звена было выявлено нормальное число В-лимфоцитов сыворотки крови, однако, с нарушением их функционального состояния. Дисиммуноглобулинемия проявлялась снижением уровня IgA и

увеличением содержания IgM и IgG, а также угнетением поглотительной функции нейтрофилов, что расценивалось как ответ иммунной системы на антиген микроорганизмов, постоянно вегетирующих в ЖКТ. На фоне лечения более отчётливая положительная динамика всех звеньев иммунитета прослеживалась в основной группе.

Как следует из табл. 5, в 1-е сутки после операции в содержимом тонкой кишки наблюдалось снижение уровня секреторного иммуноглобулина А (S IgA) у больных обеих групп, на 5–7-е сутки в основной группе отмечалось увеличение содержания S IgA до  $(276 \pm 46)$  мкг/мл, тогда как у больных контрольной группы нормализация концентрации секреторного S IgA в химусе протекала медленнее —  $(156 \pm 60)$  мкг/мл, что свидетельствовало о сниженной неспецифической защите слизистой оболочки тонкой кишки.

Отмечены достоверные изменения напряжённости как местного, так и системного иммунитета, способствующего укреплению кишечного барьера и снижению микробной трансформации в основной группе обследованных больных.

**Выводы.** Биоценозсберегающее лечение больных после оперативных вмешательств на органах ЖКТ с помощью поликомпонентного биопрепарата-консорциума способствует стабилизации микробного фона ЖКТ и стимуляции органных метаболических процессов в послеоперационном периоде, что является основанием для его назначения в лечебно-профилактических целях.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Бондаренко В.М., Белявская В.А. Конструирование генно-инженерных препаратов-пробиотиков и их безопасность // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.—2003.— № 4 (приложение 20).—С. 51–56.
- Бондаренко В.М., Воробьёв А.А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // Журн. микробиол.—2004.— № 1.—С. 84–92.
- Бондаренко В.М., Воробьёв А.А. Возможности совершенствования пробиотических препаратов // Клин. питание.— 2004.— № 3.—С. 2–15.
- Гриневиц В.Б., Упенский Ю.П., Добрынин В.М. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника: Учебно-методическое пособие.—СПб.: ВМедА, 2003.—36 с.
- Добрынин В.М., Каргельцева И.М., Добрынин И.В.. Микробиологическая диагностика дисбактериозов кишечника: Метод. реком.—СПб., 1996.—17 с.
- Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике).—М.: МедЭкспрессПресс, 2005.—460 с.
- Курыгин А.А., Стойко Ю.М., Багненко С.Ф. Неотложная хирургическая гастроэнтерология: Руководство для врачей.—СПб.: Питер, 2001.—469 с.
- Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» // ОСТ 91500.11.0004-2003.— Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003 г.
- Попова Т.С., Шрамко Л.У., Порядков Л.Ф. и др. Нутрицевтики и пробиотики в лечении синдрома кишечной недостаточности и нормализации микробиоценоза кишечника // Клин. мед.—2001.—№ 4.—С. 4–9.
- Ткаченко Е.И. Клиническое питание. Состояние и перспективы развития // Клин. питание.—2003.—№ 1.—С. 3–7.
- Хирургические инфекции / Под ред. И.А.Ерьюхина, Б.Р.Гельфанда, С.А.Шляпникова.—СПб.: Питер, 2003.—864 с.
- Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание.—Т. II: Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных.—М.: Грантъ, 2001.—416 с.
- Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание.—Т. III: Пробиотики и функциональное питание.—М.: Грантъ, 2001.—288 с.
- Fuller R., Gibson G.R. Probiotics and prebiotics: microflora management for improved gut health // Clin. Microbiol. Infect.— 1998.—№ 4.—Р. 477–480.
- Bengmark S. Synbiotic treatment in Clinical Praxis // Host Microflora Crosstalk / eds. P.J.Heidt, V.Rusch., van der D.Waaij, T.Midtvedt.—Old Herborn University Seminar.—2003.—№ 16.— Р. 69–82.

Поступила в редакцию 22.10.2008 г.

S.M.Lazarev, O.V.Voronina

#### BIOCENOSIS SPARING TREATMENT IN THE SURGERY OF GASTRO-INTESTINAL TRACT

The authors present results of investigation of the state of microbiocenosis of the intestine and immune status of organism of 139 patients after emergency operations on the gastro-intestinal tract organs. Disbiosis and reduced indices of the immune system in the postoperative period was a cause of using biocenosis sparing treatment resulting in stabilization of microecology of the gastro-intestinal tract, higher colonization resistance and general reactivity of organism.