

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ  
Н.И. ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ФЕДОРОВА

Наталья Игоревна

**ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА  
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

**ДИССЕРАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

**КРАНИН**

Дмитрий Леонидович

Москва – 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Современные данные о нормальной микрофлоре кишечника.....	11
1.2. Понятие и значение дисбактериоза кишечника в представлении современных ученых.....	18
1.3. Влияние хирургического лечения ИБС на микрофлору на ЖКТ.....	25
1.4. Особенности течения послеоперационного периода у больных с дисбактериозом кишечника.....	31
1.5. Пробиотики и их место в коррекции микробиоценоза кишечника у больных хирургического профиля.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	41
2.2. Методы исследования.....	45
2.3. Подготовка к оперативному лечению.....	51
2.4. Техника оперативного лечения.....	52
2.5. Ведение послеоперационного периода.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
3.1. Результаты исследования микрофлоры кишечника у пациентов на этапе подготовки к оперативному лечению.....	54
3.2. Результаты исследования микрофлоры кишечника у пациентов в раннем послеоперационном периоде.....	60
3.3. Результаты исследования микрофлоры кишечника у пациентов в позднем послеоперационном периоде.....	67
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ИК НА МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА.....	74
ГЛАВА 5. ТЕЧЕНИЕ ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДОВ У БОЛЬНЫХ С ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА.....	81
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	87

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ.....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД	артериальное давление
АИК	аппарат искусственного кровообращения
АКШ	аортокоронарное шунтирование
БАВ	биологически активные вещества
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИК	искусственное кровообращение
КА	коронарные артерии
КОЕ	колониеобразующие единицы
ЛЖ	левый желудочек
ЛПС	липополисахарид
МКШ	маммарокоронарное шунтирование
НК	недостаточность кровоснабжения
НФБ	неферментирующие бактерии
ОЦК	объем циркулирующей крови
СПОН	синдром полиорганной недостаточности
ССВО	синдром системного воспалительного ответа
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
УПФ	условно-патогенная флора
ФК	функциональный класс
ФВ	фракция выброса

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной инвалидности и преждевременной смерти во всем мире. По данным ВОЗ, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2008 году умерло 17,3 миллиона человек, из них 42% - от ИБС. В 2011 году от ССЗ умерло почти на 2 миллиона больше людей, чем в 2000 году, что говорит о росте данной заболеваемости [14].

В России на протяжении десятилетия ИБС также остается одной из ведущих причин смерти населения. За период с 1992 по 2000 гг. от ИБС умерло 2,7 млн. человек. За последние годы отмечается стабильный рост заболеваемости в стране: если в 2002 году заболеваемость ИБС в РФ составила 448,8 чел. на 100 тыс. населения, к 2011 году этот показатель вырос до 633,0 чел. на 100 тыс. населения [47].

Одним из радикальных методов лечения ИБС, позволяющим улучшить качество жизни и продлить жизнь пациента, остается проведение операции реваскуляризации миокарда. Оперативная активность при данной патологии в РФ растет с каждым годом. Число случаев оперативного лечения ИБС в 2006 году в РФ составило 36647 случаев, этот показатель по сравнению с 2004 годом вырос на 61%, а по сравнению с 2005 годом - на 34,3%. Средний уровень летальности при таких операциях составил 3,15% в 2006 году [47]. Каждый год в мире проводится более 800000 реваскуляризаций миокарда, из них около 80% в условиях искусственного кровообращения (ИК) [86]. В России в условиях ИК проводится 84 - 86% от общего числа операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) [47].

Несмотря на достигнутые успехи, хирургическое лечение ИБС остается высокоинвазивным и негативно отражается на функциональном состоянии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По литературным данным, тяжелые осложнения со стороны ЖКТ у больных, перенесших реваскуляризацию

миокарда, встречаются в 3,0-3,7% случаев [125, 167, 185], при этом неучтенным остается большое количество осложнений, потенциально не угрожающих жизни больного, но значительно утяжеляющих течение послеоперационного периода и ухудшающих качество жизни [3]. Применение ИК, являясь необходимым этапом операции, приводит к серьезным патофизиологическим нарушениям [44]. Централизация кровообращения, снижение объема циркулирующей крови ведет к тканевой гипоксии внутренних органов, в том числе и ЖКТ [74]. Гемодинамические нарушения в стенке кишечника являются причиной развития в послеоперационном периоде кишечной дисфункции и дисбактериоза. Кроме того, развитию дисбактериоза кишечника способствует влияние следующих факторов: хроническая ишемия вследствие генерализованного атеросклероза, хирургическая травма, психо-эмоциональное напряжение пациента, связанное с болезнью и госпитализацией, ослабление резистентности макроорганизма в результате заболевания и многокомпонентной медикаментозной терапии, изменение качества и характера питания во внутрибольничных условиях [9]. Очевидным становится тот факт, что нарушения микробиоценоза кишечника неизбежно встречаются в кардиохирургической практике. Дисбактериоз кишечника, и как следствие активация условно-патогенной флоры может существенно осложнить течение основного заболевания и заметно отсрочить выздоровление [167,185]. Микрoэкологические нарушения могут выступить причиной дисфункции ЖКТ в послеоперационном периоде, что может не только значительно ухудшить качество жизни и снизить эмоциональный фон выздоравливающего, но и стать предиктором серьезных осложнений [67].

Хотя, многочисленные исследования, проводимые с начала XX века, доказали значимую роль микрофлоры кишечника в поддержании здоровья макроорганизма, большинство работ было направлено на изучение дисбиотических нарушений кишечника при заболеваниях ЖКТ, в том числе при острой хирургической патологии органов ЖКТ [12, 65]. На данный момент

в литературе не существует данных о нарушениях микрофлоры кишечника у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда. Недостаточно изучен вопрос о методах коррекции данных состояний в послеоперационном периоде в сердечно-сосудистой хирургии. Возникает необходимость разработать алгоритм микробиологического обследования пациента ИБС в пред- и послеоперационном периодах.

Исходя из вышеизложенного, дальнейшее изучение проблемы дисбактериоза кишечника у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, представляется весьма актуальным.

### **Цель исследования**

Улучшить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца путем разработки и внедрения алгоритма пред- и послеоперационной диагностики и лечения дисбактериоза кишечника.

### **Задачи исследования**

1. Изучить изменения микробиоценоза кишечника и определить частоту и характер дисбиотических нарушений у больных ИБС, подвергающихся хирургической реваскуляризации миокарда.
2. Оценить влияние искусственного кровообращения на характер дисбиотических нарушений кишечника у больных, перенесших операцию реваскуляризации миокарда.
3. Оптимизировать схему обследования больных ИБС, готовящихся к операции реваскуляризации миокарда, с целью своевременного выявления дисбактериоза кишечника.
4. Разработать и внедрить схему профилактики и лечения дисбактериоза кишечника у больных, отобранных к операции реваскуляризации миокарда.

### **Научная новизна**

1. Впервые изучена частота и характер дисбиотических нарушений у больных ИБС на этапе подготовки к операции реваскуляризации миокарда и в послеоперационном периоде.
2. Впервые оценено влияние искусственного кровообращения на развитие дисбактериоза кишечника при операции реваскуляризации миокарда.
3. Разработана оптимальная схема диагностики дисбактериоза кишечника у больных ИБС, проходящих хирургическое лечение.
4. Обоснована необходимость дополнительных способов коррекции дисбактериоза кишечника в предоперационном и послеоперационном периодах реваскуляризации миокарда.

### **Практическая значимость**

Выявлена высокая частота дисбактериоза кишечника у больных ИБС, выявлены предикторы развития дисбиотических нарушений в пред- и послеоперационном периодах. Изучена роль искусственного кровообращения и его продолжительности в развитии микробиологических нарушений кишечника. Определен алгоритм обследования больных ИБС с целью своевременного выявления дисбактериоза кишечника на этапе подготовки к операции реваскуляризации миокарда и в послеоперационном периоде. Разработан метод профилактики и коррекции дисбактериоза кишечника у больных ИБС, проходящих хирургическое лечение.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных ИБС со снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка менее 50% отмечается высокая заболеваемость дисбактериозом кишечника.



2. Операция реваскуляризации миокарда, связанная с применением искусственного кровообращения, временно ухудшает перфузию кишечника и вызывает развитие или значительное увеличение степени дисбактериоза.
3. Своевременная диагностика дисбиотических нарушений кишечника позволяет выявить группу больных ИБС, нуждающихся в проведении активной профилактики и лечения дисбактериоза кишечника.
4. Внедрение схемы пред- и послеоперационной коррекции дисбактериоза кишечника позволяет снизить риск послеоперационных осложнений, улучшить качество реабилитационного периода, уменьшить продолжительность пребывания больного в стационаре.

### **Реализация результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику ФГКУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» МО РФ, ФГКУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» МО РФ, ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ. Материалы диссертации используются в учебном процессе ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук при ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Основные теоретические и практические положения диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко (Москва, 2013).

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, из них 4 - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 125 страницах печатного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 9 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 187 источников, в том числе 85 отечественных и 102 иностранных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные данные о нормофлоре кишечника

Интерес к проблеме дисбиотических нарушений ЖКТ возрастает в современной медицине, хотя представители нормальной микрофлоры изучаются уже более 100 лет.

Впервые, значение нормофлоры было описано в трудах И.И. Мечникова, в которых была показана роль симбиотных микроорганизмов в поддержании здоровья человека и в формировании «аутоинтоксикационного эффекта» [44, 45]. Исследователь предположил, что некоторые виды микроорганизмов, колонизирующие толстый кишечник способны синтезировать токсины, тем самым оказывая повреждающее действие на макроорганизм [31].

В 1899 году Н. Тисье сделал первое сообщение о штаммах *Bacillus bifidus*, как о представителях микрофлоры кишечника у новорожденных.

В 1905 году И.И. Мечников и Н. Тисье с успехом применили бифидо- и лактобактерии при диспептических расстройствах у детей.

В учении о трофологии А.М. Уголева (1991) описывается понятие «эндоэкологии» ЖКТ и ее важной роли в жизнедеятельности макроорганизма. Микрофлора, по словам А.М. Уголева, представляет собой «обязательный компонент нормальной жизнедеятельности организма» [70].

Таким образом, в многочисленных отечественных и зарубежных работах, проводимых с начала XX века, неоднократно была доказана важная роль нормобиоценоза кишечника в поддержании здоровья макроорганизма [9, 18, 45, 59, 80, 88, 104, 124].

В настоящее время согласно отраслевому стандарту «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» нормофлора представляет собой качественное и количественное соотношение популяций микробов, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека [53].

Совокупность микроорганизмов нормофлоры человека – это эволюционно созданный «биологический барьер», позволяющий ему существовать в биосфере [70]. Нормофлора, подобно «перчатке», выстилает стенки кишечника [44].

В конце XX - начале XXI вв. в отечественной и зарубежной литературе также был подробно описан состав микробиоценоза ЖКТ [9, 37, 58, 124, 128]. Нормофлора кишечника хотя и включает в себя многообразие видов, но характеризуется у здорового пациента определенным микробным составом.

Представители микробиоценоза кишечника, колонизируя просвет и поверхность слизистой оболочки кишечного тракта, формируют пристеночную и полостную микрофлору [9].

Основной микробной пейзаж слизистой кишечника формируется из 15-20 ассоциаций доминирующих анаэробных, факультативно анаэробных и аэробных бактерий, включая представителей родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Esherichia*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Micrococcus* и др. [128, 131].

Бифидобактерии являются основной микрофлорой толстой кишки и представляют собой анаэробные грамположительные полиморфные палочки, не образующие спор. Являясь представителем облигатной микрофлоры, бифидобактерии обитают в кишечнике на протяжении всей жизни здорового человека. Доминирующее присутствие этих микроорганизмов в кишечнике служит защитой в борьбе с патогенными микроорганизмами. Благодаря выделению большого количества кислых продуктов, лизоцима, бактериоцинов, спиртов, бифидобактерии препятствуют проникновению микробов в ЖКТ [8]. Молочная и уксусная кислоты, продуцируемые бифидобактериями, способствуют усилению процессов всасывания ионов кальция, железа, витамина D в стенке кишечника. Кроме того, бифидобактерии синтезируют аминокислоты, белки, витамины группы B, K и участвуют в расщеплении солей желчных кислот [174]. Бифидобактерии оказывают выраженное

иммуностимулирующее действие на макроорганизм [24]. Снижение количества бифидобактерий в кишечнике приводит к изменениям УПФ: размножению *Proteus spp.*, *Clostridium spp.*, *Klebsiella sp.*, гемолизирующих *Escherichia coli* [24].

Представители рода *Lactobacillus* также относятся к облигатной флоре кишечника и представляют собой аэротолерантные грамположительные неспорообразующие палочки. Средой обитания этих микроорганизмов являются различные отделы ЖКТ от полости рта до толстого кишечника, где они поддерживают рН на уровне 5,5-5,6. В толстом кишечнике лактобактерии содержатся в количестве  $10^6$ - $10^7$  колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 г фекалий. В результате взаимодействия лактобактерий с другими микроорганизмами подавляется гнилостная и гноеродная УПФ, в первую очередь представители энтеробактерий, а также возбудители кишечных инфекций. Таким образом, лактобактерий, плотно прикрепляясь к слизистой оболочке кишечника, защищают ее от возможного внедрения патогенных микроорганизмов [24]. Кроме того, в процессе жизнедеятельности лактобактерии образуют молочную кислоту, перекись водорода и лизоцим, а также продуцируют вещества с антибактериальными свойствами [2, 24, 28].

Лакто- и бифидобактерии являются важным звеном формирования колонизационной резистентности макроорганизма, обладающие выраженной иммуностимулирующей активностью [2, 28, 40, 96, 102, 141].

Клостридии относятся к факультативной микрофлоре кишечника и представляют собой грамположительные, спорообразующие, часто подвижные палочки. В кишечнике лецитиназонегативные клостридии подавляют размножение патогенных клостридий, тем самым поддерживая колонизационную резистентность. Эти бактерии принимают участие в деконъюгации желчных кислот [2, 21]. Некоторые клостридии могут образовывать токсические продукты обмена при расщеплении белков, а также выступать в роли возбудителя эндогенной инфекции при снижении защитных

свойств макроорганизма [24, 48, 176]. Интенсивный рост штаммов *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Proteus spp.* В кишечнике приводит к повышению выработки высокотоксичных веществ: индола, скатола, фенола, путресцина, кадаверина, сероводорода, аммиака, нитритов, мочевины [2, 24, 30, 163, 167].

Энтеробактерии – аэробные представители нормальной микрофлоры кишечника. Грамотрицательные неспорообразующие палочки, относящиеся к семейству *Enterobacteriaceae*, являются облигатными представителями микрофлоры кишечника. В кишечнике они выполняют следующие функции: способствуют гидролизу лактозы, участвуют в продукции витаминов (группы В, К), вырабатывают бактериоцины и микроцины. Последние оказывают подавляющее действие на рост патогенной и УПФ, стимулируют антителообразование, обладают мощным иммуномодулирующим действием, способствуя активации гуморального и местного иммунитета. Штаммы *E.coli* оказывают постоянную антигенную стимуляцию местного иммунитета: иницируют в кишечнике синтез секреторных иммуноглобулинов, способных взаимодействовать с УПФ и препятствовать ее проникновению в слизистую оболочку стенки кишки [2, 24, 163, 167]. Основной средой обитания энтеробактерий в здоровом макроорганизме является толстый кишечник. Однако среди штаммов *E.coli* есть штаммы с патогенными для макроорганизма свойствами, которые могут быть причиной колиэнтеритов. Ассоциации *E.coli* со штаммами *Staphylococcus spp.* или с другими представителями УПФ могут быть причинами внутрибольничной инфекции, в том числе в хирургических отделениях. Другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*) относятся к факультативной микрофлоре кишечника и количество каждого вида в норме не должно превышать  $10^4$  КОЕ/г фекалий. Снижение резистентности макроорганизма, обусловленное различными факторами, приводит к проявлению у этих микроорганизмов патогенных свойств и развитию дисбактериоза кишечника [2, 10, 16, 24].

Энтерококки относятся к облигатной микрофлоре кишечника. Количество этих грамположительных кокков в кишечнике здорового человека стабильно и составляет  $10^7$ - $10^8$  КОЕ на 1 г. фекалий. Энтерококкам отводится существенная роль в стимуляции местного иммунитета, что способствует поддержанию колонизационной резистентности. Энтерококки участвуют в пищеварении, ферментируют разнообразные углеводы. В экспериментах было показано, что при выведении стерильных животных за барьер без заселения их кишечника энтерококками наблюдается развитие вирусной инфекции с последующей гибелью животных [9]. Количество энтерококков в кишечнике в норме не должно превышать общее количество кишечных палочек, поскольку излишнее размножение энтерококков сопровождается снижением облигатных представителей нормофлоры и может приводить к развитию эндогенных инфекционных процессов [2, 24].

Стафилококки входят в группу факультативной микрофлоры. Однако в кишечнике могут встречаться и патогенные гемолитические стафилококки, в том числе *S. aureus*, количество которых в норме должно приближаться к 0 [53]. При снижении резистентности макроорганизма такие стафилококки могут вызвать патологические процессы: воспалительные заболевания ЖКТ, септические осложнения.

Нормофлора кишечника обладает важными для макроорганизма функциями: антагонистической, иммуномодулирующей, детоксикационной, синтетической, пищеварительной, антихолестеринемической, гипотензивной, обеспечение колонизационной резистентности открытых полостей организма. Под колонизационной резистентностью понимают механизмы, обеспечивающие постоянство и стабильность микрофлоры в определенных биотопах, защищающие этот биотоп от заселения несвойственной ему условно-патогенной или патогенной флорой [8, 28, 176].

У безмикробных мышей, выращенных в стерильных условиях, наблюдается уменьшение размеров органов иммунной системы, более длительное

заживление ран, более длительное восстановление после экспериментального инфицирования бактериями и вирусами. Восстановление микрофлоры приводило к нормализации клинического состояния животных [81].

Большое значение придается нормофлоре кишечника в защите организма от токсических эффектов экзогенного происхождения и эндогенных субстратов и метаболитов. В последние годы в экспериментах на лабораторных животных установлена способность нормальной микрофлоры, в том числе бифидо- и лактобактерий, энтерококков, снижать активность тканевого ангиотензин- $I$ -конвертирующего фермента и концентрацию холестерина в крови [110]. Прием пре- и пробиотиков играет роль в профилактике атеросклероза в результате снижения уровня липидов в сыворотке крови [159].

Известна способность молочнокислых бактерий продуцировать гистаминазу, инактивирующую гистамин, что снижает риск развития и проявления аллергии. В исследовании, проведенном в Нидерландах, при обследовании 957 детей с аллергопатологией было выявлено, что изменение состава микрофлоры фекалий предшествует клиническим проявлениям аллергопатологии [157].

Анаэробные микроорганизмы нормальной микрофлоры кишечника продуцируют биологически активные органические соединения летучих или короткоцепочечных жирных кислот, которые принимают участие в регуляции абсорбции ионов натрия, калия, хлора и воды, а также кальция, магния и цинка, контролируют содержание бикарбоната натрия и уровень рН, то есть поддерживают водный, электролитный и кислотно-щелочной балансы в организме [9].

Иммуностимулирующий эффект под воздействием нормофлоры кишечника проявляется в усилении фагоцитарной активности макрофагов, моноцитов, гранулоцитов, в стимуляции пролиферации плазматических клеток, в увеличении уровня специфического IgA, в индукции синтеза



интерферона, цитокинов, в стимуляции клеточных иммунных механизмов защиты.

Введение в рацион безмикробным мышам лактобактерий в течение 7 дней способствовало усилению функциональной активности фагоцитов, что подтверждалось быстрой элиминацией кишечной палочки после внутривенного введения [125]. При включении в рацион здоровых мышей лакто- и бифидобактерий наблюдали увеличение фагоцитарной активности лейкоцитов крови и перитонеальных макрофагов по сравнению с контрольной группой [114]. При сравнении эффекта препаратов, содержащих живые или убитые штаммы лактобактерий, показано, что и живые, и убитые лактобактерии стимулируют фагоцитарную активность лейкоцитов мышей [69, 113].

Ассоциация и колонизация лактобактериями кишечника и взаимодействие с поверхностью М-клеток пейеровых бляшек приводит к стимуляции лимфоидной ткани, усилению иммунных реакций, клеточного и гуморального иммунного ответа, активации продуктов цитокинов [98, 123, 132, 147, 158]. Активированные в пейеровых бляшках и единичных фолликулах В-лимфоциты мигрируют и заселяют удаленные от места активации секреторные органы, в том числе селезенку, что обуславливает возможность развития системных иммунных реакций [91].

Таким образом, нормофлора кишечника - это важнейшая экосистема, поддерживающая постоянство макроорганизма в снабжении его питательными веществами, в создании эффективного местного и системного иммунитета, в иммунофизиологической регуляции многих процессов [140].

Микробиоценоз кишечника необходимо рассматривать как неотъемлемую составляющую здоровья макроорганизма и как возможную причину осложнений в послеоперационном периоде. Это заставляет уделять особое внимание изучению изменений в составе микрофлоры, закономерностям, по которым развивается дисбиоз после операции, а также совершенствованию способов коррекции нарушенной микрофлоры и стабилизации нормобиоценоза

с целью оптимизации послеоперационного периода и повышения качества жизни пациента.

## **1.2. Понятие и значение дисбактериоза кишечника в представлении современных ученых**

Понятие «дисбактериоз» впервые предложил в 1916 году немецкий исследователь А. Nissle, который охарактеризовал данное состояние как «изменение состава микрофлоры слизистых оболочек под влиянием различных факторов» [9].

В 1967 году отечественный ученый А.Ф. Билибин дал определение дисбактериозу кишечника как «качественному и количественному изменению нормальной кишечной микрофлоры в сторону увеличения числа микроорганизмов-симбионтов, в норме отсутствующих либо встречающихся в незначительных количествах [4].

В 1998 году А.Л. Верткин предложил определение дисбактериоза, как «стойкое количественное, качественное и топографическое изменение состава бактериальной, флоры с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений, возможным развитием желудочно-кишечных расстройств, которые обусловлены нарушением кишечной микроэкологии в результате срыва адаптационных, защитных и компенсаторных механизмов [11].

В 2001 году А.Б. Шендеров описал дисбактериоз как «нарушение микробиоценозов различных биотопов человеческого организма, выражающееся в нарушении соотношения анаэробов и аэробов, популяционных изменениях численности и состава микробных видов многих биотопов, изменениях их метаболической активности и являющиеся этиопатогенетическим механизмом многих заболеваний» [81].

В настоящее время дисбактериоз кишечника определен как клинико-лабораторный синдром, возникающий при целом ряде заболеваний и

клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормофлоры определенного биотопа, метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части пациентов клиническими симптомами [53].

В иностранной литературе используется термин «синдром избыточного бактериального роста» (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome - SIBOS), который характеризуется изменением качественного и количественного состава микроэкологии кишечника, в ряде случаев приводящий к диарейному синдрому, нарушению всасывания, эндогенным инфекциям и эндотоксикозам [13].

Причины развития микроэкологического нарушения кишечника многофакторны, дисбактериоз может возникнуть при воздействии различных факторов экзогенной и эндогенной природы:

1. Ослабление резистентности макроорганизма, вызванное болезнью, химиотерапией (медикаментозной, антибактериальной, гормональной, лучевой). Применение антибактериальных и химиотерапевтических препаратов отражается на состоянии внутренней микроэкологической системы, в том числе на ЖКТ [23, 41, 60, 82, 182]. После антибиотикотерапии кишечный дисбиоз обнаруживается у 90-92% больных [52, 55]. По данным эпидемиологических исследований, появление симптомов антибиотико-ассоциированной диареи, как во время проведения антибактериальной терапии, так и в течение 2 месяцев после ее завершения, отмечено у 5–62% пациентов в общей популяции населения [83, 144]. При лечении ампициллином, цефалоспоридами частота диарейного синдрома встречается примерно в 2-26% случаев [55]. Применение антибактериальных препаратов приводит к снижению облигатной бифидо- и лактофлоры кишечника, увеличению представителей УПФ и появлению патогенных микроорганизмов [13, 16, 25, 38, 107].

2. Стрессовые ситуации, оперативные вмешательства, ранения, травмы и другие повреждения кожных покровов с нарушением тканевой

микроциркуляции. Стрессовый адаптационный синдром – типичная реакция макроорганизма, при которой формируются микрoэкологические нарушения кишечника [2, 13, 24, 29, 112]. В результате стресса, нервно-эмоционального напряжения в кишечнике уменьшается количество бифидо- и лактобактерий (в отдельных случаях до полной редукции) с последующим усилением роста представителей УПФ (*Escherichia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*) Изменения микрофлоры кишечника зафиксированы также при гипокинезии и при ожидании стресса [33].

3. Социальные и экологические условия, такие как характер и качество питания, особенности жизнедеятельности человека, санитарно-гигиенические условия и др.

В условиях дисбиоза происходят изменения межвидовых синергических взаимоотношений микроорганизмов, и на фоне угнетения облигатной флоры наблюдается рост аллохтонных штаммов, усиление факторов патогенности грибково-бактериальных ассоциаций [10, 13, 19, 63].

Формирование дисбиотического состояния сопровождается не только нарушением количественного и качественного состава нормофлоры, но и усилением генетического внутривидового и межродового обмена между представителями транзитной нормофлоры и заселением кишечника УПФ, вегетирующей в составе биопленок [9].

Таким образом, нарушение микробиоценоза кишечника характеризуется исчезновением или снижением облигатных ее представителей и увеличением УПФ (энтеробактерий, стафилококков, грибов рода *Candida*), в норме отсутствующих или встречающихся в небольших количествах. Такие дисбиозные микробные ассоциации не в состоянии выполнить защитные и физиологические функции в кишечнике, которые они осуществляют в условиях нормобиоценоза [9]. Дефицит основных представителей микробиоты, в первую очередь бифидо- и лактобактерий, может приводить к различным негативным последствиям в виде уменьшения уровня незаменимых питательных веществ,

возрастания биологически активных веществ (БАВ), снижающих функциональные резервы, иммунные и другие адаптационные возможности организма. В результате катаболизма продуктов липолиза избыточным количеством бактерий происходит снижение гидролиза жирных кислот. Нарушение синтеза короткоцепочечных жирных кислот, способно приводить к дестабилизации гомеостаза макроорганизма [1].

Утрата равновесия в микробиологической системе кишечника оказывает отрицательное влияние на жизнедеятельность и состояние макроорганизма, приводит к изменению биохимических реакций, важных для нормального функционирования практически всех органов и систем [9]. Негативное воздействие УПФ на макроорганизм представлено в таблице 1.

Таблица 1

Негативное воздействие УПФ  
на макроорганизм при дисбактериозе кишечника [9]

<b>Этиологическая роль УПФ</b>	<b>Реализации патогенного потенциала</b>
Источник инфекции	Колонизация слизистой с развитием гнойно-септических и других патологических состояний
Стимуляция образования медиаторов воспаления протеиназами и токсическими субстанциями УПФ	Увеличение проницаемости клеточных мембран, гипоксия, повреждение тканей, нарушение микроциркуляции и свертываемости
Сенсибилизация организма	Аллергические проявления
Источник генов, часто ассоциированных с «островами» патогенности и маркерами устойчивости	Формирование патогенных клонов путем конъюгации, трансдукции и трансформации

В условиях пониженной резистентности макроорганизма определенные виды УПФ, достигшие популяционного уровня  $10^5$ - $10^6$  КОЕ/г формируют ассоциации, регулируемые системой «Quorum sensing», объединенные в бактериальные биопленки и способные инициировать инфекционный процесс.

Представители УПФ, обладая способностью к синтезу ряда ферментов патогенности, могут привести к развитию воспаления [7].

Повышение протеолитической активности, выявленное у различных представителей УПФ (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) приводит к активации простагландинов, циклических нуклеотидов, калликреин-кининовой системы. Эти продукты жизнедеятельности в условиях дисбиоза оказывают токсическое воздействие на слизистую оболочку кишечника, вызывая дегенеративные изменения микроворсинок эпителиоцитов, нарушение микроциркуляции и накопление медиаторов воспаления [1, 8, 85, 109, 141].

При снижении резистентности макроорганизма становится возможным попадание грамотрицательных бактерий, клеточная стенка которых содержит эндотоксин, в системный кровоток, где они способны вызвать развитие токсико-септического состояния, протекающего с явлениями синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, характеризующегося высокой летальностью [8, 121]. Эндотоксин грамотрицательных бактерий вызывает сложный гуморальный и клеточный ответ через индукцию синтеза цитокинов, дисбаланс которых инициирует генерализованную воспалительную реакцию, результатом чего на терминальной стадии являются гипотензия, сердечно-сосудистые расстройства и мультиорганная патология. Таким образом, кишечник может выступать источником эндогенной интоксикации и токсемии [32, 57].

Барьерная функция кишечника предотвращает проникновение потенциально опасной флоры в кровоток, но при дисбактериозе II-III степени имеющееся нарушение этого барьера приводит к транслокации эндотоксина, а иногда и целых бактерий, из кишечника в близлежащие лимфоузлы и кровь [26, 54, 56].

Избыточный рост УПФ – важный фактор синдрома нарушенного кишечного всасывания. Энтеральную недостаточность связывают с нарушением

полостного пищеварения вследствие конкурентной метаболизации пищи и секрета патогенными микроорганизмами; возникает, так называемое, «симбионтное» пищеварение [70, 128].

Энтеротоксины УПФ, активизируя систему аденилатциклазы (цАМФ), могут привести к развитию секреторной, секреторно-осмотической диареи. Какцитотоксины или другие структурные компоненты бактериальных клеток повреждают энтероциты, вызывая продуктивное воспаление и дегенеративные изменения в слизистой оболочке кишки. Протеазы и цитокины бактерий нарушают структуру муцина и повреждают энтероциты. При бактериальном воспалении и развитии атрофических явлений происходит повышение проницаемости кишечной стенки, и создаются условия для транслокации микроорганизмов в кровоток [26, 54, 56].

Представители родов *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, колонизируя кишечник, могут служить причиной внекишечной локальной и генерализованной инфекции у лиц перенесших оперативное вмешательство (пневмония, абсцессы, инфекции брюшной полости, сепсис т.п.) [70, 128].

Проникновение эндотоксина грамотрицательных бактерий (энтеробактерий, бактероидов, псевдомонад и др.) во внутреннюю среду организма приводит к активации патологического «иммунного каскада» с развитием ряда токсических синдромов и «хронической интоксикации» [34].

Изменение микроэкологии кишечника является причиной синдрома раздраженного кишечника, характеризующегося его моторно-эвакуаторным расстройством. По данным разных авторов, частота этого синдрома колеблется от 8-26 до 30-48% у взрослых [7, 8].

При дисбиозе метаболиты условно-патогенных бактерий поддерживают раздраженное состояние кишечника, способствуют нарушению гидролиза сахаров, жиров, белков. Это приводит к снижению рН в кишечнике и относительной ферментативной недостаточности из-за инактивации

пищеварительных ферментов. Нейротансмиттеры, вырабатываемые микрофлорой кишечника при дисбиозе, воздействуя на эпителий, изменяют секрецию (в том числе ферментов), моторику кишки и висцеральную чувствительность (болевой порог на растяжение кишки). В результате у больного возникает кишечный спазм, замедление или ускорение моторики, тяжесть которых усугубляется массивной медикаментозной терапией и приемом непривычной пищи.

В результате жизнедеятельности избыточного количества УПФ могут образовываться и накапливаться свободные (деконъюгированные) желчные кислоты, гидроксиды жирных кислот, бактериальные токсины, протеазы и различные метаболиты (фенолы, биогенные амины и др.) В результате могут возникнуть нарушения двигательной, секреторной, пищеварительной функций кишечника [7, 8, 9]. Избыточная пролиферация микрофлоры разрушает желчь, способствуя высвобождению диоксихоловой кислоты [128]. В результате недостатка короткоцепочных жирных кислот возникают дистрофические изменения эпителия кишечника и повышение проницаемости кишечной стенки [1].

При дисбактериозе изменяется не только общее количество микроорганизмов за счет уменьшения или увеличения основных их групп, но и свойства микрофлоры (усиливается ее инвазивность и агрессивность по отношению к слизистой оболочке), что может вызвать развитие воспалительного процесса.

Недостаток индигенной флоры приводит к снижению иммуногенной функции – снижению секреторного иммуноглобулина А (sIgA). Ведущую роль среди иммунных факторов в поддержании постоянства экосистемы кишечника можно отдать sIgA [17, 20, 64]. Усиленное размножение патогенной микрофлоры ослабляет местную иммунную защиту слизистой оболочки, приводя к снижению барьерной функции, угнетению функциональной активности лимфатической и ретикулоэндотелиальной систем; потере



антагонистических свойств кишечной нормофлоры по отношению к патогенным и гнилостным микробам [50].

Основными симптомами дисбактериоза выступают постоянные или рецидивирующие боли, тошнота, изменение частоты (более 3 раз в день или менее 3 раз в неделю) и консистенции стула (плотный, жидкий, водянистый, фрагментированный), вздутие живота или чувство распирания. Возможны изменения акта дефекации (необходимость длительного натуживания, неотложные позывы, чувство неполного опорожнения кишечника), выделение слизи во время дефекации. У некоторых больных появляется головная боль, депрессия, беспокойство, снижение аппетита, нарушение сна, потливость, чувство нехватки воздуха, учащенное мочеиспускание, отрыжка воздухом, повышенное отхождение газов, привкус во рту [7, 8, 9].

### **1.3. Влияние хирургического лечения ИБС на микрофлору ЖКТ**

Интерес к роли кишечника в возникновении послеоперационных осложнений менялся в течение десятилетий. Однако последние исследования доказывают значение кишечника в развитии послеоперационных осложнений, сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [105, 117]. Структурно-функциональные изменения кишечника, возникающие в результате оперативных вмешательств, приводят к дисбиозу и формированию патологического биоценоза [61, 62]. Таким образом, проблема микроэкологических нарушений кишечника становится актуальной и в кардиохирургической практике. Высокая инвазивность операций отражается на функциональном состоянии кишечника, приводя к дисбалансу собственной ему микробиоты. Дисбиотические нарушения после проведения реваскуляризации миокарда возникают в результате воздействия на пациента следующих факторов:

1. хирургическая травма, сопровождающаяся снижением резистентности макроорганизма,

2. интраоперационная ишемия в результате нарушения микроциркуляции,
3. многокомпонентная медикаментозная терапия,
4. изменение качества и характера питания во внутрибольничных условиях.

Хирургическая травма, кровопотеря, анестезия приводят к состоянию «хирургического стресса», в результате которого происходит нарушение «микробиологического гомеостаза» и ухудшение тканевого барьера кишечника. Измененная микрофлора становится дополнительным фактором агрессии в отношении макроорганизма [13, 49].

При реваскуляризации миокарда, выполненной на открытом сердце, в результате контакта крови с чужеродной поверхностью контура аппарата искусственного кровообращения (АИК) происходит активация системы комплемента с последующей индукцией каскадов воспаления [46, 78, 111, 115, 116, 136, 145, 156]. Активация нейтрофилов происходит как в результате непосредственного контакта с чужеродной поверхностью контура АИК, так и при взаимодействии с БАВ, образующимися при активации комплемента [67, 73, 79, 173]. Нейтрофилы начинают продуцировать БАВ (активные формы  $O_2$ , протеаза, эластаза, коллагеназа), которые повреждают клетки и ткани [46, 73, 74, 76, 78, 95, 106, 146, 152]. Таким образом, активация нейтрофилов и выброс ими БАВ вызывают комплекс реакций, повреждающих сосудистый эндотелий [73, 79, 108]. Взаимодействие активированных нейтрофилов с сосудистым эндотелием приводит к усилению проницаемости капилляров [73, 129, 175].

Нарушение микроциркуляции после операции, проведенной в условиях ИК, приводит к повреждению органов и тканей, в том числе и стенки кишечника. Кроме того, интраоперационная гемодилюция приводит к снижению онкотического давления, что способствует выделению в кишечнике эндотоксинов.

Механические особенности кровотока при операциях, проведенных в условиях ИК, нарушают активность барорецепторов сосудистой системы, вызывая травму форменных элементов крови и выброс ими БАВ. Это приводит

к изменению сосудистого тонуса, дальнейшему нарушению микроциркуляции, что способствует развитию ишемических изменений в органах и тканях [73, 84].

Интраоперационное снижение ОЦК также сопряжено с тканевой гипоксией внутренних органов, в том числе и стенки кишечника

Применение ИК, с одной стороны, позволяет оперировать на открытом сердце, с другой - неизбежно приводит к серьезным патофизиологическим нарушениям, отражаясь на микроэкологическом благополучии кишечника [94].

В результате отсутствия механизма саморегуляции кровяного давления в кишечнике эпителиальные клетки кишечных ворсин оказываются весьма чувствительными к гипоксии. Местные гемодинамические нарушения и ишемия, пагубно воздействуя на кишечный эпителий, могут даже привести к некрозу эпителиальных клеток [117]. В результате устойчивой вазоконстрикции, гипоперфузия внутренних органов наблюдается даже после восстановления центральной гемодинамики [67, 160]. Таким образом, гемодинамические нарушения выступают причиной послеоперационного дисбактериоза кишечника [155].

Из 26 кардиохирургических пациентов гипоперфузия слизистой кишечника регистрировалась к концу операции в 16 случаях (62%) [150].

При стрессе, в условиях гипоксии в слизистой кишечника происходит переключение метаболизма с цикла Кребса на анаэробный гликолиз с активацией гексомонофосфатного шунта. В качестве основного источника энергии начинает утилизироваться эндогенная глюкоза. Активация гексомонофосфатного шунта приводит к продукции токсичных метаболитов кислорода (супероксидион, синглетный кислород, перекись водорода). При гипоксии происходит ухудшение продукции и качества слизи - основной среды обитания микрофлоры, что приводит к нарушению регуляторных связей эндогенной микрофлоры [13].

Любое патологическое состояние, которое сопровождается ишемией стенки кишки, ведет к снижению барьерной функции с последующей транслокацией бактерий и бактериальных продуктов (эндотоксина) из просвета кишечника в лимфатические узлы, кровь и внутренние органы [149, 153, 154, 169].

Транслокация приводит к местной активации иммунокомпетентных клеток, выбросу цитокинов и других медиаторов воспаления [86, 172]. Повреждение слизистой кишечника усугубляется, происходят дальнейшие микроциркуляторные нарушения с вовлечением других органов [86, 92, 172]. Это осложняет течение синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и приводит к дальнейшему повышению кишечной проницаемости [73, 75, 120]. Порочный круг, в котором кишечник играет ключевую роль, замыкается.

Повышение проницаемости кишечной стенки и бактериальная транслокация играют важную роль в развитии СПОН. В 1993 г. А.Е. Ваце с соавторами проанализировали 5924 пациентов после кардиохирургических операций в St. Louis University Hospital, СПОН развился у 128 больных, смертность при нем составила 78 % [90]. По данным Ю.Л. Шевченко с соавторами (2009) синдром полиорганной недостаточности после операций с ИК наблюдается у 11% больных, а летальность при нем достигает 41% [73].

В отечественной и зарубежной литературе описываются многочисленные лабораторные исследования, свидетельствующие о повышении проницаемости кишечной стенки и транслокации после кардиохирургических операций. Так, значительное снижение IgG и IgM EndoCAb (Endotoxin-core antibody) были зафиксированы при АКШ [89, 117, 1187, 119]. Снижение показателей EndoCAb в результате специфического связывания с эндотоксином выступает доказательством системного освобождения эндотоксина после кардиохирургической операции [137, 165].

Источником липополисахарида (ЛПС) - основного компонента внешней оболочки грамотрицательных бактерий - выступает кишечник. Следовательно, при дисбактериозе кишечника и массовой гибели микроорганизмов

происходит высвобождение эндотоксина. Барьерная функция кишечника, которая должна предотвращать проникновение потенциально опасной флоры в кровотоки, после кардиохирургической операции нарушена, что приводит к транслокации ЛПС, а иногда и целых бактерий, из кишечника в близлежащие лимфоузлы и кровь. При обследовании 100 пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК, зарегистрировано снижение показателей EndoCAb как во время, так и после операции, что связано с эндотоксемией [165]. Снижение значений EndoCAb при операциях реваскуляризации миокарда подтверждает факт микробиологических нарушений кишечника, снижения его барьерной функции и транслокации бактериальных компонентов. В данном случае показатели EndoCAb выступают в роли маркера эндотоксинового воздействия. Кроме того, степень падения IgG и IgM EndoCAb имеет прогностическое значение исхода операции и адекватности терапии, что подтверждается различными клиническими исследованиями [100, 139, 150, 151]. Исследование, в которое было включено 475 пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК, доказало взаимосвязь низких значений EndoCAb до операции и более низкой пятилетней выживаемости [105]. Braun J. с соавторами (2007) провели исследование 146 пациентов после реваскуляризации миокарда в условиях ИК, в котором было выявлено, что более значительное снижение показателей EndoCAb было в группе пациентов, у которых развивался СПОН [94]. Таким образом, освобождение эндотоксина в кишечнике рассматривается в настоящее время как пусковой механизм запуска ССВО [73, 79, 90, 92, 180, 181], при эндотоксемии усиливается выброс цитокинов, ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, происходит активация комплемента, плазминогена, нейтрофилов, синтеза брадикинина и гиперкоагуляции [43, 76, 77, 103, 155, 173]. Низкие значения предоперационного EndoCAb имеют плохое прогностическое значение для пациентов, подвергающихся реваскуляризации миокарда [105, 118, 119].

По литературным данным, изменения в кишечнике у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда, могут включать как атрофию слизистой, стрессовые изъязвления, так и микробиологические нарушения, синдром бактериального роста, снижение барьерной функции, повышение бактериальной транслокации. Послеоперационный дисбактериоз кишечника может выступить причиной как дисфункции, так и гнойно-септических осложнений вплоть до тяжелых нарушений состояния больного.

Нарушения нормофлоры кишечника после оперативного лечения могут характеризоваться исчезновением или снижением числа облигатных ее представителей и увеличением УПФ (энтеробактерий, стафилококков, грибов рода *Candida* и др.) Такие микробные ассоциации не в состоянии выполнять защитные и физиологические функции в кишечнике [54]. Анализ, проведенный в СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 85 больных после хирургических операций на органах ЖКТ показал развитие дисбиоза в 100% случаях: I степень дисбиоза встречалась – в 20% случаях, II степень – в 50% случаях, III степень – в 30% случаях. Микрофлора кишечника характеризовалась выраженными изменениями как аэробного, так и анаэробного состава. УПФ выявлялась в количествах, превышающих допустимые: *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* Гемолитические штаммы *Escherichia coli* встречались в разведениях  $10^7$ - $10^8$  КОЕ/г, *Proteus spp.* – в  $10^5$ - $10^8$  КОЕ/г, *Enterococcus spp.* – в  $10^7$ - $10^9$  КОЕ/г, *Staphylococcus aureus* – в  $10^3$ - $10^8$  КОЕ/г, дрожжевые грибы рода *Candida* – в  $10^5$  КОЕ/г. В ассоциациях встречались разнообразные сочетания грамотрицательной, грамположительной флоры и грибов. Среди УПФ преобладали микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*; они были выявлены у 85% больных. Содержание бифидо- и лактофлоры было снижено до  $10^4$ - $10^6$  КОЕ/г [13].

В отечественной и зарубежной литературе имеются многочисленные публикации, в которых отмечено отрицательное влияние продолжительности ИК на течение послеоперационного периода [35, 36, 74, 79, 93, 103, 143, 149,

166]. Применение ИК неизбежно сопровождается нарушением гомеостаза, выраженность которого влияет на течение послеоперационного периода и, в итоге, на успех самой операции [77, 79, 84, 95, 99, 161, 178]. На основании многофакторного анализа была доказана взаимосвязь времени ИК и частоты абдоминальных осложнений [164, 187]. В исследовании, проведенном в 1999 г. O.Simic с соавторами, при продолжительности ИК равном 94,4 мин. абдоминальные осложнения встречались в 1%, и в одном случае наступила смерть. При продолжительности ИК равном 129 мин. - осложнения возникли у 2,4 % больных, из них 7 пациентов умерло [168].

Исходя из вышеизложенного, дальнейшее изучение проблемы дисбиотических нарушений кишечника у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда, представляется весьма актуальным. Обнаружение УПФ позволяет направленно регулировать биоценоз ЖКТ, добиться раннего восстановления его физиологических функций и предупредить развитие осложнений, что определяет практическую ценность качественного ведения восстановительного периода.

#### **1.4. Особенности течения послеоперационного периода у больных с дисбактериозом кишечника**

Клиническая картина дисбактериоза кишечника у послеоперационных больных часто стертая, поэтому степень микробиологических изменений и выраженность клинических проявлений не всегда коррелируют между собой. В ряде случаев, при выраженных микробиологических нарушениях имеются слабые клинические проявления дисбактериоза. У послеоперационных больных клиническая картина дисбиоза кишечника зависит от степени выявляемых микробиологических нарушений, от превалирующей УПФ и от компенсаторных возможностей макроорганизма. Основными клиническими проявлениями дисбактериоза кишечника в послеоперационном периоде могут выступать:

1. Дисфункция ЖКТ: снижение или отсутствие аппетита, тошнота, рвота, металлический привкус во рту, боль в животе (тупая или схваткообразная), отрыжка, аэрофагия, метеоризм, урчание в животе, его вздутие, чувство неполного опорожнения кишечника, императивные позывы на дефекацию, запор, понос, чередование запора и поноса, пробкообразный стул (кашицеобразный или жидкий кал с твердой первой порцией, иногда с примесью слизи), овечий кал (при запоре) с примесью слизи; гнилостный или кислый запах каловых масс.

2. Утомляемость, слабость, головные боли, нарушение сна.

Дисбактериоз кишечника, вызванный размножением штаммов *Staphylococcus spp.* выше  $10^7$  КОЕ/ г, может развиваться на фоне понижения реактивности макроорганизма и снижения кишечной барьерной функции. Клиническая картина такого дисбактериоза характеризуется симптомами интоксикации и симптомами воспалительного процесса в кишечнике: повышение температуры с ознобом и потливостью, головная боль, слабость, плохой аппетит, нарушение сна, постоянная или схваткообразная боль в животе, вздутие живота, жидкий обильный стул со слизью.

Дисбактериоз, вызванный размножением энтеробактерий, синегнойной палочки, энтерококков, характеризуется метеоризмом, тупой болью в животе, субфебрильной температурой, плохим аппетитом, неустойчивым кашицеобразным стулом с большим количеством слизи, спазмами и болезненностью кишки. Из-за малой выраженности симптомов дисбактериоза ситуация часто недооценивается, что может поддерживать локальный воспалительный процесс в стенке кишечника [9].

При ассоциациях УПФ (обычно преобладают стафилококки, протей, лактозонегативные *E.coli*, дрожжевые грибы, энтерококки, реже *P.aeruginosa*) дисбактериоз протекает значительно тяжелее, чем в случае с одним возбудителем и может осложняться развитием бактериемии, септикопиемии, перфорацией язв [7].



При дисбактериозе кишечника с преобладанием грибковой флоры, клиническая картина полиморфная и часто стертая. Может быть боль в животе, жидкий или кашицеобразный стул, иногда со слизью и наличием беловато-серых микотических комочков. При кандидомикозе больные жалуются на боль в животе, вздутие, чувство тяжести, на жидкий или кашицеобразный стул, иногда пенистый, с наличием беловато-серых микотических комочков, на субфебрилитет, плохой аппетит, слабость. При осмотре может отмечаться малиновый язык, афтозный стоматит. При определении в микробиологических исследованиях дрожжевых грибов рода *Candida* в количествах, превышающих  $10^5$  КОЕ/г, ситуация расценивается как дисбактериоз кишечника. Если количество дрожжевых грибов превышает  $10^7$  КОЕ/г можно говорить о генерализации процесса и развитии кандидомикоза с поражением кожи, слизистых, внутренних органов вплоть до развития сепсиса [9].

Нарушение микробиоценоза кишечника, и как следствие активация УПФ может существенно осложнить течение послеоперационного периода и заметно отсрочить выздоровление. Ослабление тканевого барьера, наблюдаемое при дисбактериозе кишечника у послеоперационных больных, увеличивает риск транслокации УПФ из естественных биоценозов макроорганизма. УПФ и ее элементы (токсины, метаболиты, фрагменты клеточной стенки), попадая в кровяное русло, вызывают лихорадку в результате выброса медиаторов воспаления. Это состояние может «вылиться» в развитие СПОН [27]. Описанные изменения в послеоперационном периоде могут носить как преходящий, так и более стойкий характер (сепсис, СПОН).

Таким образом, нельзя преуменьшать значение дисбиотических нарушений кишечника в развитии осложнений после хирургического лечения ИБС.

### **1.5. Пробиотики и их место в коррекции микробиоценоза кишечника у больных хирургического профиля**

Рассматривая взаимосвязь дисбиотического состояния кишечника и послеоперационных осложнений, стоит задуматься о профилактических мероприятиях для поддержания полноценной барьерной функции кишечника, что особенно важно при операциях реваскуляризации миокарда, когда развитие воспалительных изменений в стенке кишечника спровоцировано нарушениями микроциркуляции.

В литературе описаны профилактические мероприятия, которые включают применение вспомогательных веществ для поддержания нормальных функций кишечника. Некоторые исследования показывают, что энтеральное питание, включающее глютамин, восстанавливает функциональное состояние кишечника, тем самым улучшая прогноз лечения [170]. В лабораторных и клинических исследованиях глютамин нормализует проницаемость кишечной стенки после оперативных вмешательств [180, 181]. Глютамин снижает проявления ССВО за счет восстановления кишечного эпителия и снижения выброса медиаторов воспаления [97]. Критические состояния больного приводят к истощению глютамина в плазме, степень снижения которого коррелирует с показателем смертности. Недавние исследования свидетельствуют о способности глютамина ускорять выздоровление и снижать продолжительность пребывания в стационаре [180, 181]. За последнее десятилетие клинические испытания введения глютамина при критических состояниях продемонстрировали многочисленные преимущества глютамина: восстановление кишечного барьера, снижение выброса цитокинов, нормализация иммунных функций клеток, снижение смертности, продолжительности пребывания в стационаре, ускорение выздоровления [97, 133].

Перспективным методом профилактики дисбиотических нарушений и коррекции уже развившегося послеоперационного дисбиоза является

пероральное применение пробиотиков. Большинство экспериментальных исследований показывают влияние пробиотиков на синтез антител и активность клеток макрофагально-фагоцитарного звена иммунной системы. Пробиотики, содержащие лактобактерии, обладают регулирующим действием на синтез иммуноглобулинов [142, 171, 185]. Исследователь Predigon G. с соавторами изучали способность лактобактерий влиять на синтез специфических антител. Мышам вводили в рацион препараты, содержащие различные виды лактобактерий, это стимулировало синтез специфических антител [158]. В предыдущих исследованиях отмечалось, что для достижения оптимального эффекта требуется введение лактобактерий в концентрации  $6 \times 10^9$  КОЕ.

Введение в рацион мышам *L.casei*, *L.acidophilus*, *L.rhamnosus*, *L.plantarum*, *L.bulgaricus*, *L.lactis* и *Streptococcus thermophilus* приводило к увеличению количества  $CD4^+$ -лимфоцитов и плазматических клеток, продуцирующих IgA в собственной пластинке слизистой оболочки кишки [179]. Действие различных пробиотиков на функциональную активность лимфоцитов связано с их способностью стимулировать выработку цитокинов иммунокомпетентными клетками [135]. Последние исследования демонстрируют влияние пробиотиков на продукцию цитокинов. Например, изучение *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium bifidum* показало, что все бактерии стимулировали продукцию ИЛ-6 макрофагами [127]. При изучении влияния лактобактерий (*L.plantarum*, *L.rhamnosus*, *L.paracasei*) и *E.coli* на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови наблюдали, что все штаммы усиливали секрецию ИЛ-12. В тоже время *E.coli* усиливала продукцию ИЛ-10 [127]. В другом исследовании при инкубации различных штаммов лактобактерий с мононуклеарами периферической крови человека выявлено, что лактобациллы (*L.brevis*, *L.reuteri*, *L.casei*, *L.plantarum*) оказывают стимулирующее влияние на продукцию ИЛ-1, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ИФН [122, 148]. Исследования показывают, что штаммы бифидобактерий оказывают стимулирующее действие на продукцию провоспалительных цитокинов [122,

148]. Назначение пожилым добровольцам культур *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus acidophilus* в течение 28 дней показало увеличение количества В-лимфоцитов в периферической крови; при назначении плацебо – подобных изменений не наблюдалось [102]. Энтеральное введение *Bifidobacterium lactis* приводит к увеличению CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, ЕК и активированных Т-клеток в периферической крови, повышению фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов крови. Наиболее заметные такие изменения наблюдаются у лиц с исходно сниженными показателями [113, 114].

Сильная корреляционная связь имеется между количеством бифидо- и лактобактерий в кишечнике и уровнем s-IgA в копрофильtrate человека [68].

Энтеральное введение штаммов бифидобактерий и лактобацилл позволяет благотворно влиять на иммунную систему макроорганизма, однако для достижения терапевтической эффективности пробиотика, концентрация штамма в препарате должна быть не менее 10<sup>7</sup> КОЕ/мл.

Анализ экспериментальных и клинических исследований за период 1966-2006 гг. показал, что использование пробиотиков повышает эффективность антибактериальной терапии и снижает количество побочных эффектов [138].

По данным R.J. Kennedy с соавторами, назначение пациентам пробиотиков, содержащих лактобактерии, приводит к снижению воспалительных изменений в слизистой оболочке толстого кишечника [134]. Включение пробиотиков в комплексное лечение послеоперационных больных может способствовать уменьшению воспалительных процессов в стенке кишечника и сопровождаться снижением продукции провоспалительных цитокинов.

В соответствии с материалами Министерства здравоохранения и социального развития РФ, разработка новых препаратов и лекарственных форм для коррекции нормальной микрофлоры - одно из важных направлений научных исследований в целом [7].

Согласно классификации препараты, благоприятно влияющие на микрофлору кишечника, разделены на 3 группы:

1. Пробиотики – это живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятное действие на физиологические, биохимические и иммунные реакции макроорганизма через оптимизацию и стабилизацию функции его нормальной микрофлоры.
2. Пребиотики – это вещества немикробного происхождения, способные оказывать благоприятное действие на макроорганизм через селективную стимуляцию роста или усиления метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника.
3. Синбиотики – препараты и некоторые специализированные биологически активные добавки, полученные в результате рациональной комбинации пробиотических микроорганизмов с пребиотиками или другими полезными для макроорганизма композиционными ингредиентами.

В группу «сорбированных пробиотиков» относятся препараты, которые содержат очищенные от среды выращивания бифидобактерии, сорбированные на микрочастицах активированного угля (бифидумбактерин форте, пробифор).

В.М. Бондаренко описывает эффективное применение бифидумбактерина форте в послеоперационном периоде у хирургических больных с патологией кишечника: при 100% развитии дисбактериоза после операции - применение препарата позволяет увеличить концентрацию *Bifidobacterium spp.* в толстой кишке более  $10^8$  КОЕ/г в 100% случаев и *Lactobacillus spp.*  $10^7$  КОЕ/г с тенденцией к увеличению в 70% случаев. Частота послеоперационных осложнений снизилась с 60% до 10%. Таким образом, применение бифидумбактерина форте в послеоперационном периоде способствует снижению периода интоксикации, уменьшению количества послеоперационных осложнений, более быстрому восстановлению функции ЖКТ, сокращению сроков адаптации оперированного кишечника, уменьшению пребывания в отделении интенсивной терапии и в стационаре [9].

Результаты многоцентровых контролируемых рандомизированных исследований с 1998 по 2000 г. по терапевтической эффективности бифидумбактерина форте свидетельствуют о купировании диспепсии, уменьшении интоксикации, нормализации стула, санации от возбудителя кишечных инфекций, коррекции микрофлоры кишечника, уменьшении воспаления, восстановлении слизистой оболочки толстой кишки при применении пробиотика.

Анализируя многочисленные исследования эффективности применения пробифора у разных контингентов больных, Бондаренко В.М. зафиксировал следующие общие результаты приема пациентами этого пробиотика:

1. положительная клинико-лабораторная оценка;
2. отсутствие побочных и аллергических реакций;
3. хорошая переносимость и полная безвредность, выявленные на основе анализа биохимических показателей, исследования функций печени и почек, гемограммы, анализов мочи;
4. исчезновение симптомов интоксикации в первые 2-5 дней приема;
5. ликвидация болевого синдрома у всех больных;
6. купирование кишечных расстройств (нормализация частоты и консистенции стула, исчезновение примеси слизи в фекалиях);
7. нормализация микрофлоры кишечника, элиминация УПФ;
8. восстановление большинства показателей копрограммы (у 65-90% больных);
9. улучшение показателей при динамическом УЗИ, ректороманоскопии, эндоскопии верхних и нижних отделов ЖКТ;
10. эффективность при коротком курсе лечения (от 5 дней) [9].

Клинико-морфологические исследования показали, что применение пробифора способствует репарации слизистой оболочки кишечника; и назначение этого пробиотика хирургическим больным способствует снижению количества послеоперационных осложнений.

Препараты, содержащие лактобактерии, обладают широким спектром антагонистической активности, в результате продукции данными микроорганизмами органических кислот, микробного лизоцима, перекиси водорода и различных антибиотических веществ. Лактобактерии синтезируют ферменты и витамины, участвующие в пищеварении, обладают иммуномодулирующим действием, необходимым для репарации иммунитета.

Исследования эффективности пробиотических препаратов интенсивно проводятся уже в течение последних 30-40 лет. Однако наибольшее количество отечественных и зарубежных исследований направлено на изучение эффективности пробиотиков у лиц с заболеваниями ЖКТ. Методы периоперационной коррекции дисбактериоза кишечника при хирургическом лечении ИБС в настоящее время в периодической литературе не описаны и требуют изучения.

Современная концепция лечения хирургических больных заключается в раннем использовании пробиотических препаратов, способствующих нормализации кишечной микрофлоры, укреплению тканевого барьера стенки кишки, восстановлению морфофункционального состояния ЖКТ и метаболических процессов макроорганизма [61, 62]. Это особенно актуально в кардиохирургической практике, когда операции реваскуляризации миокарда вызывают комплекс серьезных патофизиологических нарушений, неизбежно отражаясь на благополучии кишечного микробиоценоза.

Согласно результатам исследования, проведенного О.В. Савостьяновой с соавторами в ЦИТО им. Н.Н. Приорова, пероральный прием пробиотиков в послеоперационном периоде способствовал значительному снижению случаев лабораторно доказанного дисбиоза, уменьшению клинических симптомов дисбиоза, снижению числа случаев гнойно-септических осложнений и антибиотико-ассоциированного колита [65].

Коррекция развившегося послеоперационного дисбактериоза кишечника должна быть направлена, прежде всего:

1. на элиминацию УПФ;
2. на восстановление нормофлоры кишечника;
3. на проведение противовоспалительной терапии;
4. на купирование клинических проявлений дисбактериоза.

Анализируя результаты исследований, проведенных как в эксперименте, так и у больных с различными заболеваниями, можно констатировать, что пробиотики могут оказывать иммуномодулирующее и лечебное действие. Пробиотики обладают регулирующим влиянием на продукцию цитокинов, функциональную активность фагоцитирующих клеток, ЕК-лимфоцитов, стимулируют синтез иммуноглобулинов. В качестве лечебно-профилактического средства пробиотики хорошо зарекомендовали себя в комплексном лечении заболеваний, в патогенезе которых определенную роль играет нарушение защиты слизистых оболочек [42].

Поэтому применение пробиотиков является весьма перспективным методом профилактики и комплексного лечения больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, когда в результате патофизиологических реакций может развиваться дисбактериоз кишечника с функциональными нарушениями.

Вопрос о длительности назначения пробиотиков у больных ИБС, подвергшихся хирургическому лечению, требует изучения.



## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Клиническая характеристика обследованных больных**

В Центре сердечно-сосудистой хирургии Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко за период с декабря 2010 г. по март 2013 г. обследовано и прооперировано 70 пациентов мужчин с ИБС. У всех больных были впервые проведены изолированные реваскуляризации миокарда. Показанием к операции служило атеросклеротическое поражение коронарного русла с наличием гемодинамически значимых стенозов и клинической картиной стенокардии напряжения.

Возраст больных варьировал от 36 до 78 лет и в среднем составил  $60,2 \pm 10,6$  лет. В соответствии с используемой в исследовании классификацией степеней микробиологических нарушений при дисбактериозе кишечника доля больных до 60 лет составила 46%, а доля больных в возрасте старше 60 лет – 54%.

В зависимости от используемых методов лечения пациенты были разделены на две однородные, статистически достоверные группы. В I группу вошло 37 больных, которым в период с декабря 2010г. по июнь 2012г. было выполнено хирургическое лечение ИБС по стандартной методике. В подгруппу Ia (n=21) были включены пациенты, у которых выполнялись операции на открытом сердце в условиях ИК, фармако-холодовой кардиopleгии. В подгруппе Ib (n=16) операции были проведены без применения ИК, на работающем сердце.

Во II группу вошло 33 пациента, которым в период с января 2011г. по март 2013г. было выполнено хирургическое лечение ИБС с оптимизированной тактикой лечения. Данным пациентам проводилась терапия, направленная на нормализацию микрофлоры кишечника на этапе подготовки к операции и в раннем послеоперационном периоде (применение препаратов «Лактобактерин», «Пробифор»). В подгруппу IIa (n=19) были отнесены больные, прооперированные на открытом сердце в условиях ИК, фармако-холодовой кардиopleгии. В подгруппе IIб (n=14) пациентам были проведены операции

без применения ИК на работающем сердце. Характеристика групп исследованных пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2

## Характеристика групп исследованных пациентов

Вид группы		Характеристика группы	Количество больных	
			абс.	%
<b>первая (контрольная)</b>	<b>Ia</b>	пациенты, прооперированные в условиях ИК и получавшие стандартное комплексное лечение	<b>21</b>	<b>30</b>
	<b>Iб</b>	пациенты, прооперированные без ИК и получавшие стандартное комплексное лечение	<b>16</b>	<b>23</b>
<b>вторая (основная)</b>	<b>IIa</b>	пациенты, прооперированные в условиях ИК, стандартное комплексное лечение которых дополнено применением пробиотических препаратов	<b>19</b>	<b>27</b>
	<b>IIб</b>	пациенты, прооперированные без ИК, стандартное комплексное лечение которых дополнено применением пробиотических препаратов	<b>14</b>	<b>20</b>
<b>Всего:</b>			<b>70</b>	<b>100</b>

Все пациенты в течение полугода до включения в исследование не получали антибактериальных препаратов и не подвергались оперативному лечению на органах ЖКТ.

Недостаточность кровоснабжения (НК) по классификации Н.Д. Стражеско – В.Х. Василенко (1935 г.) отмечалась у 68 пациентов: большинство пациентов было отнесено к I стадии – 52 (74%) больных, 2а стадия НК выявлена у 16 (23%) больных. Распределение больных по стадиям НК (по Н.Д. Стражеско – В.Х. Василенко, 1935 г.) представлено в таблице 3.

До операции 68 пациентов имели признаки сердечной недостаточности по NYHA (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, 1994г): к I функциональному классу (ФК) были отнесены 6 (9%) больных, ко II ФК – 53

(76%), к III ФК – 8 (11%), а к IV ФК – 1 (1%) больных. Распределение больных по функциональному классу СН согласно классификации NYHA представлено в таблице 4.

Таблица 3

Распределение больных по стадиям НК  
(по Н.Д. Стражеско – В.Х. Василенко, 1935 г.)

Стадия НК	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n=33)	
<b>О</b>	2 (10%)	-	<b>2(5%)</b>	-	-	-	<b>2(3%)</b>
<b>I</b>	13(62%)	14(88%)	<b>27(73%)</b>	17(90%)	8(57%)	<b>25(76%)</b>	<b>52(74%)</b>
<b>IIA</b>	6(28%)	2(12%)	<b>8(22%)</b>	2(10%)	6(43%)	<b>8(24%)</b>	<b>16(23%)</b>

Таблица 4

Распределение больных по ФК СН (согласно классификации NYHA, 1994 г.)

ФК СН	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n=33)	
<b>1 ФК</b>	2 (10%)	4(25%)	<b>6(16%)</b>	-	-	-	<b>6(9%)</b>
<b>2 ФК</b>	12(57%)	12(75%)	<b>24(65%)</b>	15(79%)	14(100%)	<b>29(88%)</b>	<b>53(76%)</b>
<b>3 ФК</b>	4(19%)	-	<b>4(11%)</b>	4(21%)	-	<b>4(12%)</b>	<b>8(11%)</b>
<b>4 ФК</b>	1(5%)	-	<b>1(3%)</b>	-	-	-	<b>1(1%)</b>

В первой группе однососудистое поражение коронарных артерий (КА) диагностировалось у 15 больных (40%), поражение двух КА – у 11 больных (30%), поражение трех и более КА – у 11 больных (30%). Во второй группе наиболее часто диагностировалось многососудистое поражение КА – у 15 больных (46%), однососудистое поражение регистрировалось у 12 больных (36%), поражение двух КА – у 6 больных (18%). Распределение больных по поражению КА представлено в таблице 5.

Распределение больных по поражению КА

Вид поражения КА	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n= 33)	
<b>Одно-сосудистое</b>	1(5%)	14(88%)	<b>15(40%)</b>	-	12(86%)	<b>12(36%)</b>	<b>27(39%)</b>
<b>Дву-сосудистое</b>	9(43%)	2(12%)	<b>11(30%)</b>	4(21%)	2(14%)	<b>6(18%)</b>	<b>17(24%)</b>
<b>Много-сосудистое</b>	11(52%)	-	<b>11(30%)</b>	15(79%)	-	<b>15(46%)</b>	<b>26(37%)</b>

В первой группе больных реваскуляризация одной артерии была проведена у 15 больных (41%), реваскуляризация двух артерий - у 12 больных (32%), трех артерий – у 10 больных (27%). Во второй группе реваскуляризация одной артерии была проведена у 12 больных (36%), реваскуляризация двух артерий - у 8 больных (24%), трех артерий – у 13 больных (40%). В одном случае в основной группе и в двух случаях в контрольной группе одна из пораженных коронарных артерий имела диаметр не более 1,5 мм и была признана нешунтабельной.

Для проведения реваскуляризации миокарда внутренняя грудная артерия использовалась в первой группе у 31 больного (84%) и у 32 больных из второй группы (97%). Виды выполненных операций представлены в таблице 6.

Таблица 6

Распределение больных по видам выполненных операций

Типы операций	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n= 33)	
<b>АКШ</b>	4(19%)	2(12%)	<b>6(16%)</b>	1(5%)	-	1 (3%)	<b>7(10%)</b>
<b>МКШ</b>	2(10%)	14(88%)	<b>16(43%)</b>	1(5%)	12(86%)	<b>13(39%)</b>	<b>29(41%)</b>
<b>АКШ+МКШ</b>	15(71%)	-	<b>15(41%)</b>	17(90%)	2(14%)	<b>19(58%)</b>	<b>34(49%)</b>

У больных первой группы фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Тейнхолцу составила  $60,3 \pm 10,9$ , во второй группе -  $60,7 \pm 10,5$ . Значение ФВ  $< 50\%$  регистрировалось в 8 случаях в первой группе (22%) и в 7 случаях во второй группе (21%). Показатели ФВ ЛЖ представлены в таблице 7.

Таблица 7

Распределение больных по ФВ ЛЖ

Показатель	I группа		II группа	
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	IIa (n=19)	IIб (n=14)
<b>Фракции выброса, %</b>	$58,5 \pm 12,8$	$62,7 \pm 7,3$	$61,1 \pm 9,3$	$60,7 \pm 10,5$
<b>Фракция выброса <math>&lt; 50\%</math></b>	4 (19 %)	4 (25 %)	4 (21%)	3 (22%)

Инфаркт миокарда в анамнезе регистрировался в первой группе у 24 больных (65%), во второй группе у 23 больных (69%). Повторный инфаркт миокарда в анамнезе регистрировался в первой группе у 5 больных (14%), во второй группе больных у 3 больных (9%).

Хронический колит был выявлен у 7 пациентов: у 3 пациентов из первой группы (8%) и у 4 - из второй (12%).

## 2.2. Методы исследования

Клинические сведения: пол, возраст, диагноз, клинические симптомы заболевания, тяжесть СН, показатель ФВ, наличие дисбактериоза кишечника, сопутствующих заболеваний, операций в анамнезе, длительность антибактериальной терапии.

Сведения о проведенной кардиохирургической операции: тип и продолжительность операции, время ИК.

Характеристика послеоперационного периода: длительность гипертермии после операции, продолжительность пребывания в ОРИТ, длительность антибактериальной терапии, частота возникновения гнойно-септических осложнений, частота развития дисбактериоза кишечника.

Общеклинические показатели крови: количество лейкоцитов, формула крови, абсолютное количество форменных элементов крови, количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, количество тромбоцитов, СОЭ.

Биохимические показатели крови определялись на аппаратах "Technicon" и "Spectrum" (США): сывороточное железо, креатинин, хлор, калий, натрий, магний, общий белок, общий холестерин, остаточный азот, мочевины, глюкоза, кальций, креатинфосфокиназа, диастаза. Для оценки пищеварительной функции изучалась активность амилазы в сыворотке крови и в моче. Для оценки внутрисекреторной функции и степени ее нарушений определялся уровень глюкозы в крови и моче. Изучение состояния гепатобилиарной системы выполнялось по общепринятой программе, которая включает исследование компонентов сыворотки крови: аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутаминтрансферазы, лактатдегидрогеназы, холинэстеразы, щелочной фосфатазы, гамма-глутаматтрансферазы, билирубина, альбумина, гама-глобулина и иммуноглобулинов сыворотки крови.

Показатели гемостаза определялись по общепринятой методике. Группа крови и резус-фактор определялись методом моноклональных антител.

В анализе мочи определялись: относительная плотность, содержание белка и сахара, клеточный состав мочевого осадка, диастаза мочи, калий, натрий, мочевины, наличие бактерий.

С помощью копрологического исследования опосредованно оценивали пищеварительную, ферментовыделительную, всасывательную и двигательную функции кишечника (показатели цвета, запаха, рН, нейтрального жира, непереваренных мышечных волокон.)

Особое внимание было уделено микробиологическим исследованиям. В периоперационном периоде проводился мониторинг состояния микробиоценоза кишечника. Исследованию подвергался кал, собранный за 5 суток до оперативного лечения, первый послеоперационный кал и кал, отобранный на 7-ые сутки послеоперационного периода. Микробиологические исследования

проводились также при подозрении на инфекционные осложнения. Полученные значения сравнивались со стандартными показателями согласно нормативным документам. Выполнение классического бактериологического анализа кала позволило идентифицировать аэробные, факультативно-анаэробные, анаэробные виды условно-патогенных бактерий.

Для выявления дисбактериоза кишечника полученные количественные значения сравнивались со стандартными показателями нормы согласно Отраслевому стандарту ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003) (таблица 8).

Степень выявленных микробиологических нарушений оценивалась в соответствии требованиями Отраслевого стандарта ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003) (таблица 9).

Таблица 8

## Состав микрофлоры толстой кишки у здоровых людей

Виды микроорганизмов	Возрастная норма КОЕ /г	
	1-60 лет	старше 60 лет
<b>Патогенные энтеробактерии</b>	0	0
<i>E.coli</i> типичные	$10^7-10^8$	$10^7-10^8$
<i>E.coli</i> лактозонегативные	$<10^5$	$<10^5$
<i>E.coli</i> гемолитические	0	0
<b>Условно-патогенные энтеробактерии</b>	$<10^4$	$<10^4$
<b>НФБ</b>	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
<b>Энтерококки</b>	$10^5-10^8$	$10^7-10^6$
<b>Золотистый стафилококк</b>	0	0
<b>Стафилококки коагулазонегативные</b>	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
<b>Грибы рода <i>Candida</i></b>	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
<b>Бифидобактерии</b>	$10^9-10^{10}$	$10^8-10^9$
<b>Лактобактерии</b>	$10^7-10^8$	$10^6-10^7$
<b>Клостридии</b>	$\leq 10^5$	$\leq 10^6$

## Степени микробиологических нарушений при дисбактериозе кишечника

<b>I степень микробиологических нарушений</b>	
до 60 лет	Снижение бифидобактерий до $10^8$ - $10^7$ КОЕ/г, лактобактерий до $10^6$ - $10^5$ КОЕ/г, типичных эшерихий до $10^6$ - $10^5$ КОЕ/г, возможно повышение типичных эшерихий до $10^9$ - $10^{10}$ КОЕ/г
старше 60 лет	Снижение бифидобактерий до $10^7$ - $10^6$ КОЕ/г, лактобактерий до $10^5$ - $10^4$ КОЕ/г, типичных эшерихий до $10^6$ - $10^5$ КОЕ/г, возможно повышение типичных эшерихий до $10^9$ - $10^{10}$ КОЕ/г
<b>II степень микробиологических нарушений</b>	
до 60 лет	Снижение бифидобактерий до $10^7$ КОЕ/г и ниже, лактобактерий до $10^5$ КОЕ/г и ниже, повышение гемолитических эшерихий или УПФ до концентрации $10^5$ - $10^7$ КОЕ/г или обнаружение ассоциаций УПФ в концентрации $10^4$ - $10^5$ КОЕ/г
старше 60 лет	Снижение бифидобактерий до $10^6$ КОЕ/г и ниже, лактобактерий до $10^4$ КОЕ/г и ниже, повышение гемолитических эшерихий или УПФ до концентрации $10^5$ - $10^7$ КОЕ/г или обнаружение ассоциаций УПФ в концентрации $10^4$ - $10^5$ КОЕ/г
<b>III степень микробиологических нарушений</b>	
до 60 лет	Снижение бифидобактерий до $10^7$ КОЕ/г и ниже, лактобактерий до $10^5$ КОЕ/г и ниже, обнаружение ассоциаций УПФ в концентрации $10^6$ - $10^7$ КОЕ/г и выше
старше 60 лет	Снижение бифидобактерий до $10^6$ КОЕ/г и ниже, лактобактерий до $10^4$ КОЕ/г и ниже, обнаружение ассоциаций УПФ в концентрации $10^6$ - $10^7$ КОЕ/г и выше

Проведение микробиологических исследований осуществлялось в соответствии с требованиями:

1. Приказа МЗ СССР N 535 от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».
2. Методических указаний 4.2.2039-05 «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории».



3. Отраслевого стандарта ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника (Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003)».

Из инструментальных методов исследования использовались следующие:

Электрокардиографическое исследование проводилось на аппаратах фирм BIOSET 3500 (Inter MED Labor + MedTech, Германия) и BIOSET 8000 (Inter MED Labor + MedTech, Германия). Регистрация ЭКГ осуществлялась в 12 поверхностных отведениях по стандартной методике. ЭКГ постоянно регистрировали во время операций. В раннем послеоперационном периоде у всех больных осуществлялся постоянный ЭКГ мониторинг. Кроме того, каждые 12 часов стандартные, усиленные и 6 грудных отведений ЭКГ записывались на ленту. В дальнейшем регистрация ЭКГ осуществлялась 1 раз в 2-3 дня. Перед выпиской из клиники также обязательно всем больным проводили электрокардиографическое исследование.

Эхокардиографическое и доплеровское исследование выполнялись на аппаратах "Acuson-512 Sequoia" и "Acuson-128 XP/10" (США) с датчиком 2,5 мГц по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Комитета по номенклатуре и стандартизации двухмерной эхокардиографии и Комитета по номенклатуре и стандартизации доплеровских исследований при Американской ассоциации по эхокардиографии. Для визуализации полостей сердца, внутрисердечных структур в двухмерном режиме использовали стандартные позиции ультразвукового датчика, рекомендованные вышеуказанной ассоциацией. Результаты исследования стандартно оформляли и документировали при необходимости на термохимической бумаге. Анализировали четыре и более последовательных сердечных цикла с последующим расчетом средних значений. При оценке диастолической функции левого и правого желудочков, а также для оценки предсердного вклада в наполнение желудочков использовали доплерограммы потоков через митральный и трикуспидальный клапаны.

Ультразвуковое исследование всем больным проводилось на аппарате «GE Logiq P6» производства компании «Дженерал Электрик» (США) по общепринятой методике и включало в себя обследование органов брюшной полости, малого таза, включая, при необходимости, трансректальное исследование предстательной железы, исследование щитовидной железы. Ультразвуковое исследование в отделении реанимации проводилось с помощью портативного аппарата GE VScan.

Рентгенографическое исследование проводилось по стандартной методике в прямой и косой проекциях на аппарате «TELE DIAGNOST», исследование в отделении реанимации проводилось с помощью передвижного рентгенодиагностического аппарата «СОМРАСТ».

Фиброэзофагогастродуоденоскопия проводилась с помощью гастроскопа *Olympus* по стандартной методике.

### **Карта клинического обследования больного**

Клиническая карта обследования больного содержала информацию о паспортных данных пациента, этиологии и длительности основного заболевания, сопутствующей патологии, результатах бактериологических исследований, наличии дисбактериоза кишечника, дате и виде оперативного вмешательства. В клинической карте имелась клиническая характеристика больного до операции. Также в клиническую карту заносилась информация о наличии у пациента: послеоперационных осложнений, дисбактериоза кишечника, гнойно-септических осложнений.

### **Статистическая обработка полученных данных**

Анализ таблиц сопряженности проводился с применением классического критерия Хи-квдрат ( $X^2$ ) и отношения шансов [70].

Количественные переменные описывались следующими статистическими показателями: числом пациентов, средним арифметическим значением, стандартным отклонением от среднего арифметического значения, медианой, минимальным и максимальным значением, 25-й и 75-й перцентилями,

интервальными структурами (диапазон изменений количественного признака делится на диапазоны в соответствии с границами нормального интервала). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения.

Таблицы, содержащие числовые переменные анализировались с применением t-критерия Стьюдента, критерия Шиффа (Scheffe test), и непараметрических критериев Манну-Уитни (Mann-Whitney) и Крускала (Kruskal) [71].

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., США).

Информация, содержащаяся в протоколах, вводилась в компьютер вручную, после чего проводилась программная и визуальная проверка данных на полноту, допустимые диапазоны, логические и медицинские взаимосвязи. Все ошибки, обнаруженные в процессе контроля качества, были исправлены.

### **2.3. Подготовка к оперативному лечению**

В ходе подготовки к оперативному вмешательству всем больным проводился микробиологический мониторинг содержимого толстой кишки, а также выявление функциональных расстройств ЖКТ инструментальными методами и с помощью римских критериев третьего пересмотра (Rome III).

Все больные II группы за 5 дней до операции начинали получать комплексную терапию пробиотиками (пероральный прием препаратов «Лактобактерин» и «Пробифор»). Способ применения и дозы были выбраны в соответствии с инструкциями данных препаратов.

В профилактических целях пациентам назначалось трехкратное введение цефазолина в дозе 1 г (внутримышечно в премедикации, внутривенно на кожный разрез, в аппарат ИК).

## 2.4. Техника оперативного лечения

Операции выполнялись в условиях многокомпонентной общей анестезии с искусственной вентиляцией легких (респираторы Excel 210SE фирмы BOC OHMEDA, Servo ventilator 900C и 900D фирмы Siemens, Германия).

ИК проводили аппаратами «Stokcert»H «Iustra» (Германия) с использованием лейкоцитарных фильтров -«PALL» Германия и мембранных оксигенаторов : X-Coated («Тегшту», Япония), Compaciflo- («Dideko», Италия), Trilliurn- it Affiniy» (США) и Safeline- «Iostr», Германия.

Доступ к сердцу у всех пациентов осуществлялся через срединную стернотомию от яремной вырезки до мечевидного отростка грудины. Перикард рассекали Т-образным разрезом, что обеспечивало хороший обзор и достаточный доступ, необходимый для проведения оперативного лечения. Подключали АИК по схеме: «аорта - правое предсердие». После выхода на расчетные параметры ИК пережимали восходящую аорту поперечным зажимом. Остановки сердца добивались однократным введением 1 - 1,5 литров кристаллоидного кардиоплегического раствора. После прекращения сердечной деятельности выполняли реваскуляризацию миокарда.

После восстановления сердечной деятельности (самостоятельно или путем дефибрилляции) и стабилизации гемодинамики отключали АИК. К бессосудистой зоне миокарда передней стенки правого желудочка при необходимости фиксировали временные электроды для электрокардиостимуляции в послеоперационном периоде. Грудину ушивали специальной металлической проволокой. Послойно ушивали рану, оставляя дренажи в полости перикарда и в переднем средостении.

Объемная скорость перфузии выбиралась из расчета 2.6-2,7 л/м<sup>2</sup> поверхности тела, общее периферическое сосудистое сопротивление удерживали на уровне, обеспечивающем артериальное давление в пределах 70-80 мм рт.

Защита миокарда осуществлялась при помощи стандартного охлажденного кристаллоидного кардиоплегического раствора, который вводили по стандартной методике в восходящую аорту.

## **2.5. Ведение послеоперационного периода**

В послеоперационном периоде также проводился микробиологический мониторинг микрофлоры кишечника. В раннем послеоперационном периоде бактериологическому исследованию подвергался первый после оперативного лечения кал, в позднем послеоперационном периоде - кал, собранный через 7 дней после операции. Другие лабораторные исследования проводились на 1-ые и 7-ые сутки после операции. Продолжалось также выявление функциональных расстройств ЖКТ инструментальными методами и с помощью римских критериев третьего пересмотра (Rome III).

Все больные II группы продолжали получать терапию пробиотиками в течение 5 суток после оперативного лечения. Кратность приема и дозы препаратов не изменялись.

Терапией препаратом «Лактобактерин» предполагалось восстановить количество лактобактерий, угнетенных в результате оперативного вмешательства, и нормализовать уровень условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, прием данного препарата повышает неспецифическую резистентность макроорганизма, что важно для быстрого восстановления пациента в послеоперационном периоде.

Критериями эффективности терапии служили:

- положительная динамика клинических проявлений дисбактериоза (исчезновение метеоризма, тошноты, болей в животе, нормализация стула)
- нормализация микробиоценоза кишечника, подтвержденная бактериологически.

В послеоперационном периоде антибактериальная терапия не проводилась, за исключением случаев развития бактериальных осложнений.

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Результаты исследования микрофлоры кишечника у пациентов на этапе подготовки к оперативному лечению

Как показало исследование, у 95% больных на этапе подготовки к оперативному лечению была выявлена сопутствующая патология пищеварительной системы (рисунок 1).

Рисунок 1



С помощью опроса, проведенного в соответствии с римскими критериями ROME III, в течение полугода до оперативного лечения 82% пациентов отмечали дисфункцию ЖКТ. В первой группе жалобы предъявляли 31 пациент (83%), во второй группе – 27 (81%). Дисфункция ЖКТ у всех пациентов характеризовалась появлением эпизодических болей или дискомфорта в животе. В 62% в первой группе и в 60% во второй группе больные отмечали эпизоды вздутия живота. Появление жидкого или кашицеобразного кала было у 50% пациентов: 19 пациентов (51%) из первой группы и у 16 (48%) - из второй группы. Склонность к запорам

регистрировалась у 11%: 5 пациентов (14%) первой группы и 3 (9%) - из второй группы. Дискомфорт в области живота после еды возникал у 36% больных: у 13 пациентов (35%) первой группы и у 12 (36%) - из второй группы. Проблемы с приемом стандартной порции пищи возникали соответственно по группам в 22% и 21% случаев.

В течение трех месяцев до оперативного лечения (в соответствии с данными опроса «ROME III») 67 % пациентов отмечали дисфункцию ЖКТ. Эпизоды болей или дискомфорта регистрировались у 47 пациентов, из них на регулярную боль, возникающую несколько раз в месяц, жаловались 17 пациентов (36%), а на боль, возникающую каждую неделю, - 20 пациентов (42%). У 29 больных (62%) дискомфорт и боль возникали после приема пищи. Проблемы с приемом стандартной порции пищи возникали у 15 больных: у 8 больных из первой группы (21%) и у 7 – из второй (21%). В 62 % в первой группе и в 60 % - во второй регистрировались эпизоды вздутия живота. Усиление моторной активности кишечника во время болей отмечали 46% больных: 49% и 42% по группам соответственно. Изменение консистенции стула было у 24 пациентов, из них склонность к запорам отмечали 8 пациентов (33%), а появление жидкого стула – 16 пациентов (67%). Больные со склонностью к запорам также предъявляли жалобы на чувство неполного опорожнения кишечника. Клинические проявления дисфункции ЖКТ в предоперационном периоде представлены на рисунке 2.

Рисунок 2

### Дисфункция ЖКТ в предоперационном периоде



Изучение микрофлоры кишечника в предоперационном периоде выявило присутствие аэробных, факультативно анаэробных и анаэробных микроорганизмов. Среди облигатной микрофлоры кишечника выделялись бифидо- и лактобактерии, эшерихии, энтерококки. Среднее значение бифидобактерий у больных двух групп составило  $8,3 \pm 1,5$   $\lg$  КОЕ/г, лактобактерий –  $6,5 \pm 1,5$   $\lg$  КОЕ/г, типичных эшерихий –  $7,3 \pm 0,9$   $\lg$  КОЕ/г, энтерококков -  $7,1 \pm 1,1$   $\lg$  КОЕ/г.

Среди факультативной микрофлоры кишечника выделялись стафилококки, представители семейства *Enterobacteriaceae*, неферментирующие бактерии (НФБ), дрожжевые грибы. Негемолитические стафилококки присутствовали у всех больных в количестве  $<10^4$  КОЕ/г. *Staphylococcus aureus* был выявлен у 2-х пациентов (3%) в концентрации  $10^4$  КОЕ/г. Представители семейства *Enterobacteriaceae* по частоте встречаемости распределялись следующим образом: род *Klebsiella* – 59%, род *Enterobacter* – 17%, род *Proteus* – 10%, род *Citrobacter* – 8%, род *Morganella* – 4%, другие представители семейства – 2%. НФБ определялись в кишечнике обследуемых лиц в количествах, соответствующих нормальным показателям. Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* выделялись в 51%, *Acinetobacter baumannii* – в 21%, *Stenotrophomonas maltophilia* – в 18%, другие представители – в 10%.

Дрожжевые грибы, относящиеся к транзитной микрофлоре, были выделены в следующих соотношениях: *Candida albicans* – 60%, *Candida non-albicans* – 40%. Среди представителей *Candida non-albicans* чаще всего встречались штаммы *Candida tropicalis* – 30%, *Candida glabrata* – 22%, *Candida krusei* – 19%, *Candida kefyr* – 15%, *Candida lusitanae* – 11%, другие – 3%. Характеристика микрофлоры толстого кишечника в предоперационном периоде представлена в таблице 10.



## Микробиоценоз кишечника в предоперационном периоде

Показатель	Концентрация микроорганизмов, lg КОЕ/г			
	I группа		II группа	
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	IIa (n=19)	IIб (n=14)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	8,1±1,6	8,1±2,1	8,4±1,6	8,7±0,5
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,9±1,97	6,9±1,5	6,9±1,3	6,9±1,0
<i>E.coli</i> типичные	7,5±0,9	7,3±0,7	7,1±1,2	7,3±0,7
<i>E.coli</i> гемолитические	0,5±1,4	0,1±0,3	0,1±0,4	-
Энтеробактерии	3,2±2,4	3,1±0,3	3,2±1,6	3,0±0
<i>Enterococcus spp.</i>	7,1±1,6	7,1±0,6	7,1±1,1	7,0±0,96
НФБ	0,7±0,4	1,0±0,8	1,1±0,6	1,0±0,6
<i>Clostridium spp.</i>	3,9±1,4	3,2±0,68	3,2±0,6	3,1±0,5
<i>Candida spp.</i>	2,9±0,8	3,0±0	3,3±1,0	3,0±0

Проведение микробиологических исследований в предоперационном периоде выявило наличие дисбактериоза у 20 (29%) больных: у 11 пациентов из первой группы и 9 - из второй группы. Доля пациентов с дисбактериозом кишечника, таким образом, составила в первой группе 30%, во второй группе – 27%. I степень микробиологических нарушений была диагностирована у 4 пациентов первой группы (11%) и у 4 - второй группы (12%). II степень микробиологических нарушений отмечалась у 5 больных из первой группы (14%) и у 3 (9%) - из второй. III степень дисбиотических нарушений была выявлена у 4 пациентов: 2 пациента (5%) из первой группы и 2 пациента (6%) - из второй. Распределение больных по степеням микробиологических нарушений в предоперационном периоде представлено в таблице 11.

Микробиологические нарушения кишечника у пациентов в  
предоперационном периоде

Показатель	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n=33)	
<b>Нормобиоценоз</b>	14 (66%)	12 (75%)	<b>26</b> <b>(70%)</b>	12 (63%)	12 (86%)	<b>24</b> <b>(73%)</b>	<b>50</b> <b>(71%)</b>
<b>I степень нарушений</b>	2 (10%)	2 (12,5%)	<b>4</b> <b>(11%)</b>	2 (10,5%)	2 (14%)	<b>4</b> <b>(12%)</b>	<b>8</b> <b>(11,5%)</b>
<b>II степень нарушений</b>	3 (14%)	2 (12,5%)	<b>5</b> <b>(14%)</b>	3 (16%)	-	<b>3</b> <b>(9%)</b>	<b>8</b> <b>(11,5%)</b>
<b>III степень нарушений</b>	2 (10%)	-	<b>2</b> <b>(5%)</b>	2 (10,5%)	-	<b>2</b> <b>(6%)</b>	<b>4</b> <b>(6%)</b>

Как показало наше исследование, из 20 пациентов, с выявленными дисбиотическими нарушениями кишечника, у 14 - ФВ ЛЖ <50% ( $p < 0,05$ ). По нашему мнению, низкая ФВ ЛЖ приводит к хронической гипоперфузии стенки кишечника и является предиктором развития дисбактериоза кишечника.

В нашем исследовании было выявлено 15 пациентов (21%) с ФВ ЛЖ <50%. У 93% данных больных на предоперационном этапе был диагностирован дисбактериоз кишечника различной степени тяжести ( $p < 0,05$ ): I степень микробиологических нарушений регистрировалась в 27% случаев, II степень – в 40%, III степень – в 27%. Зависимость частоты развития дисбактериоза кишечника от показателей ФВ представлена в таблице 12.

Таблица 12

Зависимость частоты развития дисбактериоза кишечника от ФВ

Показатель		ФВ ЛЖ, %		
		<50%	50-60%	>60%
<b>Число пациентов</b>		15	16	39
<b>Число пациентов с дисбактериозом кишечника</b>	<b>абс.</b>	14*	4	2
	<b>%</b>	93	25	5

Примечание: \* $p < 0,05$

Таким образом, ФВ ЛЖ <50% служит предиктором развития дисбиотических нарушений. В предоперационном периоде у 93% таких больных был зарегистрирован дисбактериоз кишечника различной степени тяжести ( $p < 0,05$ ).

Дисбактериоз кишечника, выявленный на этапе подготовки к операционному лечению, характеризовался в 100% случаев снижением бифидобактерий и в 95% - снижением лактобактерий. В 90% варьировал уровень типичных *E.coli* либо в результате их снижения (75%), либо за счет повышения (15%). В 20% были выявлены гемолитические *E.coli*. В 75% зарегистрировано превышение уровня энтеробактерий. Повышение представителей семейства *Enterobacteriaceae* наблюдалось в основном за счет размножения штаммов *Klebsiella pneumoniae* (93%). Превышение уровня *Enterococcus faecalis* отмечалось в 35% случаев, клостридий – в 25%, стафилококковой флоры – в 15%. В 10% наблюдалось появление штаммов *Staphylococcus aureus*. Повышение дрожжевых грибов регистрировалось в 15% случаев в основном за счет размножения *Candida tropicalis* (67%).

Условно-патогенные представители семейства *Enterobacteriaceae* в содержимом толстого кишечника по частоте встречаемости распределялись следующим образом: род *Klebsiella* – 59%, род *Enterobacter* – 17%, род *Proteus* – 10%, род *Citrobacter* – 8%, род *Morganella* – 4%, другие представители семейства – 2%.

Из НФБ в содержимом толстого кишечника до операции регистрировались: *Pseudomonas aeruginosa* – 51%, *Acinetobacter baumannii* – 21%, *Stenotrophomonas maltophilia* – 18%, другие – 10%.

Характеристика микробиологических нарушений кишечника по группам, выявленных в предоперационном периоде, представлена в таблице 13.

Характеристика дисбактериоза кишечника в предоперационном периоде

Показатель	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n=33)	
Снижение бифидофлоры	7 (33%)	4 (25%)	<b>11 (30%)</b>	7 (37%)	2 (14%)	<b>9 (27%)</b>	<b>20 (29%)</b>
Снижение лактофлоры	7 (33%)	4 (25%)	<b>11 (30%)</b>	6 (32%)	2 (14%)	<b>8 (24%)</b>	<b>19 (27%)</b>
Вариация <i>E.coli</i>	5(24%)	4(25%)	<b>9(24%)</b>	7(36%)	2(14%)	<b>9(27%)</b>	<b>18(25%)</b>
Повышение гемолит. <i>E.coli</i>	1 (5%)	2 (13%)	<b>3 (8%)</b>	1 (5%)	-	<b>1 (3%)</b>	<b>4 (6%)</b>
Повышение <i>Enterococcus</i>	5 (24%)	-	<b>5 (14%)</b>	2 (11%)	-	<b>2 (6%)</b>	<b>7 (10%)</b>
Повышение энтеробактерий	7 (24%)	2 (24%)	<b>9 (24%)</b>	6(24%)	-	<b>6 (24%)</b>	<b>15 (24%)</b>
Повышение <i>Candida</i>	1 (5%)	-	<b>1 (3%)</b>	2 (11%)	-	<b>2 (6%)</b>	<b>3 (4%)</b>
Повышение <i>Staphylococcus</i>	4 (19%)	-	<b>4 (11%)</b>	1 (5%)	-	<b>1 (3%)</b>	<b>4 (6%)</b>
Повышение <i>Clostridium</i>	5 (24%)	-	<b>5 (14%)</b>	-	-	-	<b>5 (7%)</b>

### 3.2. Результаты исследования микрофлоры кишечника у пациентов в раннем послеоперационном периоде

Проведение бактериологического исследования первого послеоперационного кала выявило значительные нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов двух групп, значительно выраженные в подгруппах больных, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК.

Микрофлора толстой кишки в послеоперационном периоде также формировалась из аэробных, факультативно анаэробных и анаэробных микроорганизмов: *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Clostridium spp.*, *Escherichia spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.*

В результате оперативного лечения ИБС в кишечнике наблюдалось угнетение бифидофлоры, особенно резкое у больных первой группы в подгруппе Ia. В данной подгруппе количество бифидобактерий снижалось с  $8,1 \pm 1,6 \lg \text{ КОЕ/г}$  до  $4,1 \pm 1,7 \lg \text{ КОЕ/г}$  ( $p < 0,05$ ), в то время как в подгруппе Ib - с  $8,1 \pm 2,1 \lg \text{ КОЕ/г}$  до  $7,0 \pm 1,9 \lg \text{ КОЕ/г}$ , в IIa подгруппе - с  $8,4 \pm 1,61 \lg \text{ КОЕ/г}$  до  $7,1 \pm 1,2 \lg \text{ КОЕ/г}$ , в IIб - с  $8,7 \pm 0,51 \lg \text{ КОЕ/г}$  до  $7,6 \pm 0,5 \lg \text{ КОЕ/г}$ .

После оперативного лечения наблюдалось угнетение лактофлоры, особенно выраженное также у больных первой группы в подгруппе Ia. В этой подгруппе количество лактобактерий снижалось с  $6,2 \pm 1,97 \lg \text{ КОЕ/г}$  до  $3,3 \pm 1,3 \lg \text{ КОЕ/г}$  ( $p < 0,05$ ), в то время как в подгруппе Ib - с  $6,5 \pm 1,5 \lg \text{ КОЕ/г}$  до  $5,5 \pm 1,6 \lg \text{ КОЕ/г}$ , в IIa подгруппе - с  $6,7 \pm 1,3 \lg \text{ КОЕ/г}$  до  $5,8 \pm 1,0 \lg \text{ КОЕ/г}$ , в IIб - с  $6,8 \pm 1,0 \lg \text{ КОЕ/г}$  до  $6,4 \pm 0,5 \lg \text{ КОЕ/г}$ .

У больных первой группы подгруппы Ia после операции наблюдалось повышение типичных эшерихий с  $7,5 \pm 0,9 \lg \text{ КОЕ/г}$  до  $8,9 \pm 0,3 \lg \text{ КОЕ/г}$  ( $p < 0,05$ ) и энтерококков с  $7,1 \pm 1,6 \lg \text{ КОЕ/г}$  до  $8,9 \pm 1,3 \lg \text{ КОЕ/г}$  ( $p < 0,05$ ). В данной подгруппе больных наблюдалось также размножение кишечных палочек с гемолитическими свойствами и клостридиальной флоры.

Среди факультативной микрофлоры кишечника выделялись стафилококки, представители семейства *Enterobacteriaceae*, НФБ, дрожжевые грибы. Коагулазонегативные стафилококки размножались в кишечнике больных первой группы подгруппы Ia до количества  $4,5 \pm 1,2 \lg \text{ КОЕ/г}$ . В подгруппе Ib стафилококки после оперативного лечения присутствовали у всех больных в количестве  $< 10^4 \text{ КОЕ/г}$ . В подгруппе IIa в 25% случаев количество *Staphylococcus CN* увеличивалось до  $10^5 \text{ КОЕ/г}$ . В подгруппе IIб концентрация *Staphylococcus CN* оставалась в пределах нормы.

*Staphylococcus aureus*, выявленный до оперативного лечения у 2-х пациентов (3%) в количестве  $10^4 \text{ КОЕ/г}$ , сохранялся в содержимом кишечника и после операции. В одном случае количество данного микроорганизма после оперативного лечения увеличилось до  $10^6 \text{ КОЕ/г}$ .

Распределение представителей семейства *Enterobacteriaceae* по частоте выделения сохранялось, как и до оперативного лечения: род *Klebsiella* – 59%, род *Enterobacter* – 17%, род *Proteus* – 10%, род *Citrobacter* – 8%, род *Morganella* – 4%, другие представители семейства – 2%. Однако, непосредственно после операции наблюдалось размножение условно-патогенных энтеробактерий, особенно заметное в первой группе в подгруппе Ia. В этой подгруппе количество энтеробактерий повышалось с  $3,2 \pm 2,4 \lg$  КОЕ/г до  $6,9 \pm 1,2 \lg$  КОЕ/г, ( $p < 0,05$ ) в то время как в подгруппе Ib - с  $3,1 \pm 0,3 \lg$  КОЕ/г до  $4,1 \pm 0,6 \lg$  КОЕ/г, в Ia подгруппе - с  $3,2 \pm 1,6 \lg$  КОЕ/г до  $4,3 \pm 1,6 \lg$  КОЕ/г, в подгруппе IIб – содержание условно-патогенных энтеробактерий не изменилось.

В раннем послеоперационном периоде штаммы НФБ определялись в кишечнике обследуемых лиц в количествах, не превышающих нормальных показателей; по частоте выделения представители распределялись, как и до операции: *Pseudomonas aeruginosa* – 51%, *Acinetobacter baumannii* – 21%, *Stenotrophomonas maltophilia* – 18%, другие – 10%.

Непосредственно после операции в микрофлоре толстого кишечника в подгруппе Ia регистрировалось размножение дрожжевых грибов: количество *Candida spp.* повышалось с  $2,9 \pm 0,8 \lg$  КОЕ/г до  $5,2 \pm 1,5 \lg$  КОЕ/г ( $p < 0,05$ ). Увеличение штаммов дрожжевых грибов во всех случаях происходило за счет размножения *Candida tropicalis*. Характеристика микрофлоры толстой кишки в раннем послеоперационном периоде представлена в таблице 14.

## Микробиоценоз кишечника в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Концентрация микроорганизмов, $\lg$ КОЕ\г			
	I группа		II группа	
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	IIa (n=19)	IIб (n=14)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	4,1±1,7*	7,0±1,9*	7,1±1,2*	7,6±0,5*
<i>Lactobacillus spp.</i>	3,3±1,3*	5,5±1,6*	5,8±1,0*	6,4±0,5
<i>E.coli</i> типичные	8,9±0,3*	7,4±1,0	6,0±1,2*	7,1±1,2
<i>E.coli</i> гемолитические	2,4±1,7*	0,1±0,6	0,5±1,0*	0,3±0,7
Энтеробактерии	6,9±1,2*	4,1±0,6*	4,3±1,6*	3,2±0,4
<i>Enterococcus spp.</i>	8,9±1,3*	7,8±0,7*	7,8±0,9*	7,6±0,9
НФБ	0,7±0,4	1,0±0,8	1,1±0,6	1,0±0,6
<i>Clostridium spp.</i>	6,0±1,6*	3,25±0,68	3,0±0	3,0±0
<i>Candida spp.</i>	5,2±1,5*	3,2±0,7	3,7±1,4	3,0±0

\* p&lt;0,05

Анализ микробиоценоза кишечника, проведенный на основании бактериологического исследования первого послеоперационного кала, выявил развитие дисбактериоза в раннем послеоперационном периоде у 58 больных (83%): у 31 пациента из первой группы (84%), и у 27 (82%) - из второй группы (p<0,05). В первой группе наиболее часто регистрировалась III степень дисбиотических нарушений - в 46% случаев, на долю микробиологических нарушений II степени приходилось 32%, на долю микробиологических нарушений I степени - 6%. Во второй группе I степень микробиологических нарушений после операции регистрировалась в 46% случаев, II степень - в 24%, III степень - в 12%.

В подгруппе Ia в раннем послеоперационном периоде III степень микробиологических нарушений развивалась в 71% случаев (p<0,05), II степень - в 29%. I степень микробиологических нарушений и нормобиоценоз не регистрировались.

В подгруппе Iб нормобиоценоз в раннем послеоперационном периоде сохранялся в 6 случаях (38%), I степень микробиологических нарушений развивалась в 12%, II степень - в 38%, III степень - в 12%.

В подгруппе Па также наблюдалось развитие дисбактериоза: I степени – в 26% случаев, II степени – в 42%, III степени – в 21%.

В подгруппе Пб дисбактериоз кишечника в раннем послеоперационном периоде регистрировался в 71% ( $p < 0,05$ ), микробиологические нарушения во всех случаях соответствовали I степени.

По результатам исследования, оперативное лечение ИБС приводит к развитию дисбактериоза кишечника в раннем послеоперационном периоде в 83% случаев ( $p < 0,05$ ). При этом, в подгруппе больных, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК и без пробиотической коррекции, дисбактериоз кишечника развивается в 100% случаев, в 71% регистрируется тяжелая (III степень) микробиологических нарушений ( $p < 0,05$ ). В подгруппе больных, оперированных без ИК и без пробиотической терапии, дисбактериоз в раннем послеоперационном периоде развивается в 63% случаев. Применение пробиотических препаратов в подгруппе больных, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК, не защищает от развития дисбактериоза в раннем послеоперационном периоде, хотя снижает процент развития дисбактериоза со 100% до 89%, но значительно уменьшает выраженность микробиологических нарушений. Применение пробиотиков в подгруппе больных, оперированных без ИК, уменьшает вероятность развития дисбактериоза в раннем послеоперационном периоде до 71% ( $p < 0,05$ ), при этом дисбиотические нарушения во всех случаях соответствует I степени. Распределение больных по степеням микробиологических нарушений кишечника в раннем послеоперационном периоде представлено в таблице 15.



Микробиологические нарушения кишечника  
в раннем послеоперационном периоде

Показатель	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n=33)	
<b>Нормобиоценоз</b>	-	6* (38%)	<b>6</b> <b>(16%)</b>	2 (11%)	4 (29%)	<b>6</b> <b>(18%)</b>	<b>12</b> <b>(17%)</b>
<b>I степень нарушений</b>	-	2 (12%)	<b>2</b> <b>(6%)</b>	5* (26%)	10* (70%)	<b>15*</b> <b>(46%)</b>	<b>17</b> <b>(24%)</b>
<b>II степень нарушений</b>	6* (29%)	6* (38%)	<b>12</b> <b>(32%)</b>	8* (42%)	-	<b>8</b> <b>(24%)</b>	<b>20</b> <b>(29%)</b>
<b>III степень нарушений</b>	15* (71%)	2 (12%)	<b>17*</b> <b>(46%)</b>	4 (21%)	-	<b>4</b> <b>(12%)</b>	<b>21</b> <b>(30%)</b>

\* $p < 0,05$

У пациентов с дисбактериозом кишечника, выявленным в предоперационном периоде, микробиологические нарушения продолжали регистрироваться и в раннем послеоперационном периоде. У 75% таких больных тяжесть дисбиотических нарушений усугубилась по сравнению с предоперационным периодом ( $p < 0,05$ ). В подгруппе Ia регистрировалась только III степень микробиологических нарушений. В подгруппе Iб у всех больных выраженность дисбактериоза кишечника увеличилась на одну степень микробиологических нарушений. В подгруппе IIa у 57% пациентов регистрировался более тяжелый дисбактериоз кишечника по сравнению с предоперационным периодом. В подгруппе IIб все микробиологические нарушения оставались первой степени тяжести.

Дисбиотические состояния характеризовались снижением содержания бифидо- и лактобактерий в 95% случаев. В 86% случаев варьировал уровень типичных *E.coli* либо в результате их снижения (47%), либо за счет повышения (40%). Причем, в первой группе без пробиотической коррекции изменение количества типичных *E.coli* в 74% случаев происходило за счет повышения содержания этих микроорганизмов в кишечнике. В группе с

применением пробиотиков 61% случаев приходилось на снижение содержания количества типичных *E.coli* среди всех случаев вариации этого микроорганизма в данной группе. Повышение гемолитических кишечных палочек в первой группе было зарегистрировано 61% случаев, во второй группе – в 26%. Размножение количества гемолитических *E.coli* было существенным в подгруппе Ia, где превышение этого показателя изменилось с 1-го случая до оперативного лечения до 17 случаев в раннем послеоперационном периоде.

При выявленных дисбиотических состояниях в 81% случаев было зарегистрировано повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, при этом в первой группе это значение достигало 97% ( $p < 0,05$ ). Размножение представителей семейства *Enterobacteriaceae* наблюдалось в 91% случаев за счет распространения *Klebsiella pneumoniae* ( $p < 0,05$ ) и в 9% за счет распространения *Citrobacter spp.*

Повышение уровня *Enterococcus faecalis* отмечалось в первой группе в 61% случаев, во второй группе – в 44% ( $p < 0,05$ ).

Размножение клостридиальной флоры наблюдалось в первой группе в 55% случаев, во второй - количество клостридий оставалось в пределах нормальных значений.

Повышение стафилококковой флоры наблюдалось в первой группе в 65% случаев, во второй группе – в 30%. *Staphylococcus aureus*, выявленный до оперативного лечения у 2-х пациентов, сохранялся и в раннем послеоперационном периоде.

Увеличение дрожжевых грибов регистрировалось в первой группе в 65% случаев, во второй группе – в 37% ( $p < 0,05$ ). Размножение дрожжевых грибов происходило в 80% случаев за счет размножения *Candida tropicalis* ( $p < 0,05$ ). Характеристика микробиологических нарушений кишечника в раннем послеоперационном периоде представлена в таблице 16.

Характеристика дисбактериоза кишечника  
в раннем послеоперационном периоде

Показатель	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n=33)	
Снижение бифидофлоры	18* (86%)	10* (63%)	<b>28</b> <b>(76%)</b>	17* (89%)	10* (71%)	<b>27</b> <b>(82%)</b>	<b>55</b> <b>(79%)</b>
Снижение лактофлоры	20* (95%)	10* (63%)	<b>30</b> <b>(81%)</b>	17* (89%)	8* (57%)	<b>25</b> <b>(76%)</b>	<b>55</b> <b>(79%)</b>
Вариация <i>E.coli</i>	21* (100%)	6 (38%)	<b>27</b> <b>(73%)</b>	15* (79%)	8* (57%)	<b>23</b> <b>(70%)</b>	<b>50</b> <b>(71%)</b>
Повышение гемолит. <i>E.coli</i>	17* (81%)	2 (13%)	<b>19</b> <b>(51%)</b>	5 (26%)	2 (14%)	<b>7</b> <b>(21%)</b>	<b>26</b> <b>(37%)</b>
Повышение <i>Enterococcus</i>	17* (81%)	2 (13%)	<b>19</b> <b>(51%)</b>	12* (63%)	-	<b>12</b> <b>(36%)</b>	<b>31</b> <b>(44%)</b>
Повышение энтеробактерий	20* (95%)	10* (63%)	<b>30</b> <b>(81%)</b>	13* (68%)	4 (28%)	<b>17</b> <b>(52%)</b>	<b>47</b> <b>(67%)</b>
Повышение <i>Candida</i>	18* (86%)	2 (13%)	<b>20</b> <b>(54%)</b>	10* (52%)	-	<b>10</b> <b>(30%)</b>	<b>30</b> <b>(43%)</b>
Повышение <i>Staphylococcus</i>	2 (10%)	-	<b>2</b> <b>(5%)</b>	-	-	-	<b>2</b> <b>(3%)</b>
Повышение <i>Clostridium</i>	15* (71%)	2 (13%)	<b>17</b> <b>(46%)</b>	-	-	-	<b>17</b> <b>(24%)</b>

\*p<0,05

### 3.3. Результаты исследования микрофлоры кишечника у пациентов в позднем послеоперационном периоде

Микробиологическое исследование кишечника, проводимое на 7-е сутки послеоперационного периода, показало ухудшение дисбиотического состояния кишечника в первой группе и нормализацию микрофлоры - во второй.

Микробный пейзаж в позднем послеоперационном периоде также состоял из аэробных, факультативно анаэробных и анаэробных микроорганизмов: *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Clostridium spp.*, *Escherichia spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.*. Среди облигатной

микрофлоры кишечника выделялись бифидо- и лактобактерии, эшерихии, энтерококки. В результате оперативного лечения ИБС к седьмому дню послеоперационного периода в подгруппе Ia наблюдалось дальнейшее снижение содержания бифидобактерий до  $3,7 \pm 1,96$   $\lg$  КОЕ/г. В подгруппе Ib уровень бифидобактерий на седьмые сутки послеоперационного периода оставался на низком уровне  $7,1 \pm 1,8$   $\lg$  КОЕ/г. Во второй группе применение пробиотических препаратов способствовало нормализации количества бифидобактерий, уровень бифидофлоры к 7-му дню после операции составил  $9,0 \pm 0,2$   $\lg$  КОЕ/г ( $p < 0,05$ ).

У больных первой группы количество лактобактерий к седьмому дню послеоперационного периода оставалось на низком уровне: в подгруппе Ia -  $3,3 \pm 1,3$   $\lg$  КОЕ/г, в подгруппе Ib -  $6,0 \pm 1,5$   $\lg$  КОЕ/г. Во второй группе больных наблюдалась нормализация содержания лактобактерий в толстом кишечнике:  $7,5 \pm 0,5$   $\lg$  КОЕ/г ( $p < 0,05$ ).

В подгруппе Ia содержание типичных *E.coli* в толстом кишечнике превышало нормальные значения:  $8,95 \pm 0,4$   $\lg$  КОЕ/г, количество энтерококков также оставалось повышенным  $8,9 \pm 1,3$   $\lg$  КОЕ/г. В подгруппах Ib, Ia, Ib данные микроорганизмы на седьмые сутки послеоперационного периода регистрировались в пределах нормы.

Среди факультативной микрофлоры выделялись стафилококки, представители семейства *Enterobacteriaceae*, НФБ, дрожжевые грибы.

Коагулазонегативные стафилококки на седьмые сутки послеоперационного периода в подгруппе Ia сохранялись на повышенном уровне:  $4,9 \pm 1,2$   $\lg$  КОЕ/г. В подгруппах Ib, Ia, Ib их количество не превышало  $10^4$  КОЕ/г. Культура *Staphylococcus aureus*, выявленная до оперативного лечения у 2-х пациентов первой группы в количестве  $10^4$  КОЕ/г, сохранялась как на первые, так и на седьмые сутки послеоперационного периода. В одном случае количество *S.aureus* прогрессивно увеличилось до  $10^6$  КОЕ/г к первым

суткам после операции и до  $10^7$  КОЕ/г - к седьмым суткам послеоперационного периода.

Распределение представителей семейства *Enterobacteriaceae* по частоте выделения оставалось прежним: род *Klebsiella* – 59%, род *Enterobacter* – 17%, род *Proteus* – 10%, род *Citrobacter* – 8%, род *Morganella* – 4%, другие представители семейства – 2%. Энтеробактерии в подгруппе Ia регистрировались на высоком уровне -  $6,9 \pm 1,4 \lg$  КОЕ/г, в подгруппе Ib -  $4,1 \pm 0,9 \lg$  КОЕ/г ( $p < 0,05$ ). Применение пробиотических препаратов во второй группе больных способствовало нормализации уровня условно-патогенных энтеробактерий.

НФБ на 7-е сутки послеоперационного периода выделялись в количествах, не превышающих нормальных показателей, и по частоте выделения распределялись следующим образом: *Pseudomonas aeruginosa* – 51%, *Acinetobacter baumannii* – 21%, *Stenotrophomonas maltophilia* – 18%, другие – 10%.

В Ia подгруппе уровень дрожжевых грибов в позднем послеоперационном периоде оставался повышенным:  $5,2 \pm 1,5 \lg$  КОЕ/г. Увеличение дрожжевых грибов происходило за счет размножения в толстом кишечнике штаммов *Candida tropicalis*. В подгруппах Ib, IIa, IIб количество дрожжевых грибов на седьмые сутки послеоперационного периода соответствовало нормальным показателям:  $< 10^4$  КОЕ/г.

Таким образом, применение пробиотических препаратов в периоперационном периоде нормализует микрофлору кишечника к седьмому дню после оперативного лечения. В группе больных, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК без пробиотической коррекции, к седьмому дню послеоперационного периода сохраняется состояние дисбактериоза кишечника, развившегося в раннем послеоперационном периоде, и по некоторым показателям наблюдается усугубление дисбиотического процесса. В группе больных, перенесших реваскуляризацию

миокарда без ИК и без применения пробиотиков, состояние дисбактериоза кишечника на седьмые сутки после оперативного лечения сохраняется, но наблюдается положительная динамика в сторону нормализации микробиоценоза кишечника. Характеристика микрофлоры толстой кишки в позднем послеоперационном периоде представлена в таблице 17.

Таблица 17

## Микробиоценоз кишечника в позднем послеоперационном периоде

Показатель	Концентрация микроорганизмов, $\lg$ КОЕ/г			
	I группа		II группа	
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	IIa (n=19)	IIб (n=14)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	3,3±1,96*	7,1±1,8*	9,1±0,2*	9,0±0*
<i>Lactobacillus spp.</i>	3,3±1,3*	6,0±1,5*	7,5±0,5*	7,7±0,5*
<i>E.coli</i> типичные	8,95±0,4*	7,4±0,7	7,5±0,6*	7,6±0,5
<i>E.coli</i> гемолитические	2,95±1,7*	0,25±0,6	0,1±0,4	0
Энтеробактерии	6,9±1,4*	4,1±0,9*	2,9±1,1*	3,0±0*
<i>Enterococcus spp.</i>	8,9±1,3*	7,9±0,6*	7,3±0,8*	7,1±0,7*
НФБ	0,7±0,4	1,0±0,8	1,1±0,6	1,0±0,6
<i>Clostridium spp.</i>	5,9±1,8*	3,25±0,68	3,0±0	3,0±0
<i>Candida spp.</i>	5,2±1,5*	3,2±0,7	3,1±0,4	3,0±0

\* p&lt;0,05

Состояние дисбактериоза кишечника в позднем послеоперационном периоде регистрировалось у 44% больных, в то время как в раннем послеоперационном периоде этот показатель составлял 83%. В первой группе нарушение микробиоценоза обнаруживалось на седьмые сутки после операции в 78%, сразу после оперативного лечения - в 84%. Во второй группе в позднем послеоперационном периоде нормобиоценоз был восстановлен у 94 % пациентов и только в 2 случаях (6%) регистрировался дисбактериоз кишечника II степени (p<0,05). В раннем послеоперационном периоде микробиологические нарушения регистрировались в 82% случаев (p<0,05). Распределение больных по степеням микробиологических нарушений кишечника в позднем послеоперационном периоде представлено в таблице 18.

Микробиологические нарушения кишечника  
в позднем послеоперационном периоде

Показатель	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n=33)	
<b>Нормобиоценоз</b>	-	8* (50%)	<b>8*</b> <b>(22%)</b>	17* (89%)	14* (100%)	<b>31*</b> <b>(94%)</b>	<b>39</b> <b>(56%)</b>
<b>I степень нарушений</b>	-	2 (12%)	<b>2</b> <b>(5%)</b>	-	-	-	<b>2</b> <b>(3%)</b>
<b>II степень нарушений</b>	5* (24%)	6 (38%)	<b>11</b> <b>(30%)</b>	2* (11%)	-	<b>2</b> <b>(6%)</b>	<b>13</b> <b>(18%)</b>
<b>III степень нарушений</b>	16* (76%)	-	<b>16</b> <b>(43%)</b>	-	-	-	<b>16</b> <b>(23%)</b>

\*p<0,05

У пациентов с дисбактериозом кишечника, выявленным в предоперационном периоде, микробиологические нарушения продолжали регистрироваться как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. У всех пациентов подгруппы Ia, прооперированных на фоне дисбактериоза кишечника, к седьмому дню после операции регистрировалась III степень нарушений (p<0,05). В подгруппе Iб у пациентов, прооперированных на фоне дисбактериоза кишечника, в позднем послеоперационном периоде определялась II степень нарушений. То есть в 50% случаев наблюдалось восстановление микробиоценоза кишечника на одну степень микробиологических нарушений, а в 50% - степень дисбактериоза кишечника оставалась прежней. В подгруппе IIa у 72% пациентов, прооперированных на фоне дисбактериоза кишечника, к седьмому дню после операции регистрировался нормобиоценоз кишечника (p<0,05). И в 28% состояние дисбиоза сохранялось, но у всех больных была выявлена тенденция к восстановлению показателей нормофлоры. В подгруппе IIб у пациентов, прооперированных на фоне дисбактериоза кишечника, в позднем послеоперационном периоде регистрировалось состояние нормобиоценоза.

При сравнении микробиологических показателей в пред- и позднем послеоперационном периодах, было выявлено прогрессирование дисбиотического процесса в Ia подгруппе у 90% больных, в Ib – у 25 % ( $p < 0,05$ ). Во второй группе микробиологического ухудшения к седьмому дню послеоперационного периода не было (таблица 19).

Таблица 19

Прогрессирование дисбактериоза кишечника в позднем послеоперационном периоде по сравнению с предоперационным микробиоценозом

Показатель	I группа			II группа		
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n=33)
<b>Дисбактериоз кишечника в позднем п/о периоде</b>	21* (100%)	8* (50%)	<b>29 (78%)</b>	2* (11%)	-	<b>2 (6%)</b>
<b>Прогрессирование дисбиоза по сравнению с предоперационным состоянием</b>	19* (90%)	4* (25%)	<b>23 (62%)</b>	-	-	-

\*  $p < 0,05$

В послеоперационном периоде развитие бактериально подтвержденных осложнений наблюдалось у 4 больных (11%) из I группы и у одного больного (3%) из II группы. В Ia подгруппе наблюдалось развитие пневмонии в двух случаях и развитие острого бронхита в одном случае. В подгруппе Ib развитие пневмонии в послеоперационном периоде было зарегистрировано в 1 случае. В подгруппе IIa развитие острого бронхита в послеоперационном периоде наблюдалось в одном случае. В первой группе в роли возбудителя выступила грамотрицательная палочка *Klebsiella pneumonia*. Поскольку у данных больных *Klebsiella pneumonia* была также обнаружена в микрофлоре кишечника в количестве, превышающем  $10^6$  КОЕ/г, а также, учитывая факт послеоперационного ослабления тканевого барьера ЖКТ на фоне снижения резистентности макроорганизма, нельзя исключать явления транслокации данного штамма из кишечного биотопа в другие локусы. Во второй группе в роли возбудителя выступил представитель грамположительных кокков



*Staphylococcus aureus* внекишечного происхождения. Послеоперационные осложнения у больных представлены в таблице 20.

Таблица 20

Послеоперационные осложнения у больных обеих групп

Показатель	I группа		II группа	
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	IIa (n=19)	IIб (n=14)
<b>Сердечно-сосудистая недостаточность с инотропной поддержкой</b>	3	1	2	1
<b>РДСВ/дыхательная недостаточность</b>	1	-	1	1
<b>Послеоперационное кровотечение</b>	2	1	1	1
<b>Пневмония/бронхит</b>	3	1	1	-
<b>Воспаление послеоперационной раны</b>	1	1	-	-
<b>Нарушение иммобилизации грудины</b>	3	1	-	-

Острая сердечная недостаточность на фоне полиорганной недостаточности (почечной, печеночной, энтеральной) явилась причиной гибели 1 больного (1,43%) из I группы (подгруппы Ia) на 21 сутки после операции.

#### ГЛАВА IV. ВЛИЯНИЕ ИК НА МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА

В нашем исследовании время операции варьировало от 95 до 390 минут и в среднем составило  $198 \pm 55$ , длительность ИК от 34 до 187 минут и в среднем составила -  $88 \pm 23$  мин. ИК более 90 минут продолжалось в I группе у 5 больных (24%), во II группе – у 4 (21%). Время пережатия аорты варьировало от 14 до 75 минут и в среднем составило  $46 \pm 11$  минут. Характеристика операционного периода представлена в таблице 21.

Таблица 21

Характеристика операционного периода

Показатель	I группа		II группа	
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	IIa (n=19)	IIб (n=14)
Время ИК, мин.	$81 \pm 18$	-	$89 \pm 23$	-
Время ИК > 90 мин.	24%	-	21%	-
Время пережатия аорты, мин.	$46 \pm 14$	-	$45 \pm 8$	-
Время анестезии, мин.	$276 \pm 36$	$196 \pm 33$	$298 \pm 57$	$224 \pm 26$

Для изучения влияния ИК на микрофлору кишечника мы сравнивали результаты микробиологических исследований в двух подгруппах: Ia и Ib.

В предоперационном периоде в первой группе больных дисбактериоз кишечника был выявлен у 30%, в подгруппе Ia таких больных было 34%, в подгруппе Ib - 25%. В раннем послеоперационном периоде микробиологические нарушения отмечались в двух подгруппах, но особенно тяжелые нарушения регистрировались у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК.

В результате оперативного лечения в кишечнике происходило угнетение бифидофлоры, особенно резкое снижение бифидобактерий наблюдалось в подгруппе больных, оперированных в условиях ИК. В данной подгруппе среднее количество бифидобактерий уменьшалось с  $10^8$  до  $10^4$  КОЕ/г ( $p < 0,05$ ), в то время как в подгруппе больных, оперированных без ИК - с  $10^8$  до  $10^7$  КОЕ/г.

Значительное угнетение лактофлоры после оперативного лечения также наблюдалось у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК. В этой подгруппе среднее значение лактобактерий в содержимом толстого кишечника уменьшилось с  $10^7$  до  $10^3$  КОЕ/г ( $p < 0,05$ ), в то время как в подгруппе Ib - с  $10^7$  до  $10^5$  КОЕ/г.

У больных, прооперированных в условиях ИК, в раннем послеоперационном периоде наблюдалось размножение типичных *E.coli* с  $10^7$  до  $10^9$  КОЕ/г ( $p < 0,05$ ), в то время как операция, проведенная на работающем сердце, не изменяла количество типичных эшерий.

Кроме того, в подгруппе Ia, в отличие от подгруппы Ib, в раннем послеоперационном периоде наблюдался рост кишечных палочек с гемолитическими свойствами до уровня  $10^2$  КОЕ/г.

В группе больных, прооперированных в условиях ИК, в раннем послеоперационном периоде наблюдалось также размножение энтерококков с  $10^7$  до  $10^9$  КОЕ/г ( $p < 0,05$ ), в то время как в подгруппе, оперированных на работающем сердце, значение энтерококков повышалось с  $10^7$  до  $10^8$  КОЕ/г, но оставалось в пределах нормы.

Увеличение клостридиальной флоры с  $10^4$  до  $10^6$  КОЕ/г ( $p < 0,05$ ), регистрировалось в подгруппе больных, оперированных в условиях ИК, в подгруппе Ib этот показатель оставался в пределах нормальных значений.

Коагулазонегативные стафилококки размножались в кишечнике больных подгруппы Ia до количества  $10^5$  КОЕ/г. В подгруппе Ib эти штаммы присутствовали у всех больных в количестве  $< 10^4$  КОЕ/г, что соответствует нормальному значению.

Культура *Staphylococcus aureus*, выявленная до оперативного лечения у одного пациента из подгруппы Ia и у одного пациента из подгруппы Ib в количестве  $10^4$  КОЕ/г, сохранялась в кишечнике и после операции. Однако в раннем послеоперационном периоде количество *S. aureus* в подгруппе Ia достигло уровня  $10^6$  КОЕ/г, а в подгруппе Ib - оставалось прежним.

В раннем послеоперационном периоде наблюдалось размножение условно-патогенных энтеробактерий, особенно значительное в подгруппе Ia. В этой подгруппе среднее количество энтеробактерий в содержимом толстого кишечника увеличилось с  $10^3$  до  $10^7$  КОЕ/г ( $p < 0,05$ ), в то время как в подгруппе Ib - с  $10^3$  до  $10^4$  КОЕ/г.

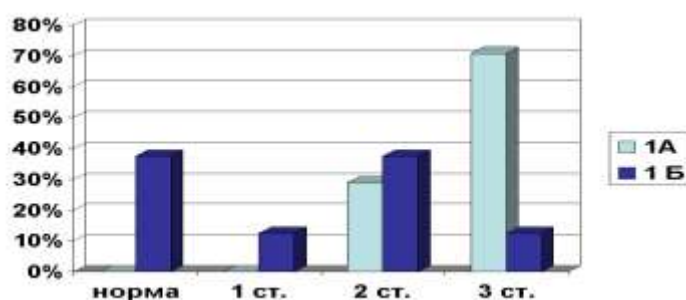
Дрожжевые грибы в микробиоценозе толстого кишечника в раннем послеоперационном периоде размножались только у больных подгруппы Ia. В этой подгруппе среднее количество дрожжевых грибов увеличилось с  $10^3$  до  $10^5$  КОЕ/г.

Таким образом, операции, проведенные в условиях ИК, пагубно влияют на микрофлору кишечника, приводя к значительному дисбалансу микробиоты в раннем послеоперационном периоде. В подгруппе больных, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК, в раннем послеоперационном периоде дисбактериоз кишечника развивался в 100% случаев. При этом тяжесть микробиологических нарушений в 71% случаев соответствовала III степени и в 29% - II степени ( $p < 0,05$ ). I степень дисбиотических нарушений не регистрировалась.

В подгруппе больных, оперированных без ИК, дисбактериоз кишечника в раннем послеоперационном периоде развивался в 62% случаев. При этом тяжесть микробиологических нарушений соответствовала II степени в 38%, III и I степени – по 12% (рисунок 3).

Рисунок 3

Дисбактериоз кишечника в раннем послеоперационном периоде  
в Ia и в Ib подгруппах



У больных, перенесших реваскуляризацию миокарда с длительностью ИК более 90 минут, дисбактериоз кишечника в раннем послеоперационном периоде развивался в 100% случаев с микробиологическими нарушениями, соответствующими III степени.

В позднем послеоперационном периоде, в подгруппе больных, прооперированных в условиях ИК, наблюдалось дальнейшее снижение количества бифидобактерий в толстом кишечнике с  $10^4$  до  $10^3$  КОЕ/г ( $p < 0,05$ ). В подгруппе больных, перенесших реваскуляризацию миокарда без ИК, уровень бифидобактерий на седьмые сутки послеоперационного периода оставался на низком уровне  $10^7$  КОЕ/г.

У всех больных первой группы в позднем послеоперационном периоде наблюдалось угнетение лактофлоры. В подгруппе Ia лактобактерии определялись в количестве  $10^3$  КОЕ/г, I-  $10^6$  КОЕ/г ( $p < 0,05$ ). В подгруппе Ib имелась тенденция к восстановлению лактофлоры.

У больных подгруппы Ia в позднем послеоперационном периоде продолжалось размножение типичных *E.coli* до  $10^9$  КОЕ/г, в то время как в подгруппе Ib количество типичных эшерий оставалось в пределах нормы.

Кроме того, в подгруппе Ia, в отличие от Ib подгруппы, в позднем послеоперационном периоде наблюдался дальнейший рост кишечных палочек с гемолитическими свойствами. После операции, проведенной в условиях ИК, количество гемолитических *E.coli* достигло уровня  $10^3$  КОЕ/г.

В подгруппе больных, перенесших реваскуляризацию в условиях ИК, в позднем послеоперационном продолжали размножаться энтерококки до  $10^9$  КОЕ/г, в то время как в подгруппе больных, прооперированных без ИК, значение энтерококков оставалось в пределах нормы.

Размножение клостридий также наблюдалось в подгруппе Ia, в Ib подгруппе этот показатель оставался в пределах нормы.

Коагулазонегативные стафилококки на седьмые сутки послеоперационного периода у больных Ia подгруппы сохранялись на повышенном уровне  $10^5$

КОЕ/г. В подгруппе Iб уровень данные микроорганизмы регистрировались в количестве  $<10^4$  КОЕ/г.

Культура *S.aureus*, выявленная в кишечнике до оперативного лечения, сохранялась как на первые, так и на седьмые сутки послеоперационного периода. В подгруппе Ia *S.aureus* прогрессивно увеличивался и достиг в позднем послеоперационном периоде концентрации  $10^7$  КОЕ/г. В Iб подгруппе количество *S. aureus* оставалось прежним -  $10^4$  КОЕ/г.

На седьмые сутки послеоперационного периода в подгруппе Ia наблюдалось дальнейшее размножение условно-патогенных энтеробактерий до  $10^7$  КОЕ/г, в то время как в подгруппе Iб уровень данных микроорганизмов составил  $10^4$  КОЕ/г.

В подгруппе Ia количество дрожжевых грибов сохранялось повышенным в позднем послеоперационном периоде:  $10^5$  КОЕ/г. В подгруппе Iб - эти значения соответствовали норме:  $<10^4$  КОЕ/г.

Таким образом, у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде, регистрировались микробиологические нарушения, более тяжелые, чем у лиц, оперированных на «работающем» сердце. Применение ИК привело к значительному снижению в раннем послеоперационном периоде бифидо- и лактобактерий, вариации *E.coli*, росту энтеробактерий, клостридий, дрожжевых грибов, энтерококков, стафилококков, в том числе *S.aureus* (таблица 22).

## Микробиологические нарушения кишечника в I группе

Наименование микроорганизма	Среднее содержание микроорганизма, КОЕ/г					
	перед операцией		послеоперационный период			
	Ia	Iб	ранний		поздний	
Ia			Iб	Ia	Iб	
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>4*</sup>	10 <sup>7*</sup>	10 <sup>3*</sup>	10 <sup>7*</sup>
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>3*</sup>	10 <sup>5*</sup>	10 <sup>3*</sup>	10 <sup>6*</sup>
<i>E.coli</i> типичные	10 <sup>7</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>9*</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>9*</sup>	10 <sup>7</sup>
<i>E.coli</i> гемолитич.	0	0	10 <sup>2*</sup>	0,1	10 <sup>3*</sup>	0
<i>Kl. pneumoniae</i>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>7*</sup>	10 <sup>4*</sup>	10 <sup>7*</sup>	10 <sup>4*</sup>
<i>Staphylococcus spp.</i>	<10 <sup>4</sup>	<10 <sup>4</sup>	10 <sup>5*</sup>	<10 <sup>4</sup>	10 <sup>5*</sup>	<10 <sup>4</sup>
<i>Enterococcus spp</i>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>9*</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>9*</sup>	10 <sup>8</sup>
<i>Clostridium spp.</i>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>6*</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>6*</sup>	10 <sup>3</sup>
<i>Candida spp.</i>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>5*</sup>	10 <sup>5*</sup>	10 <sup>5*</sup>	10 <sup>3*</sup>

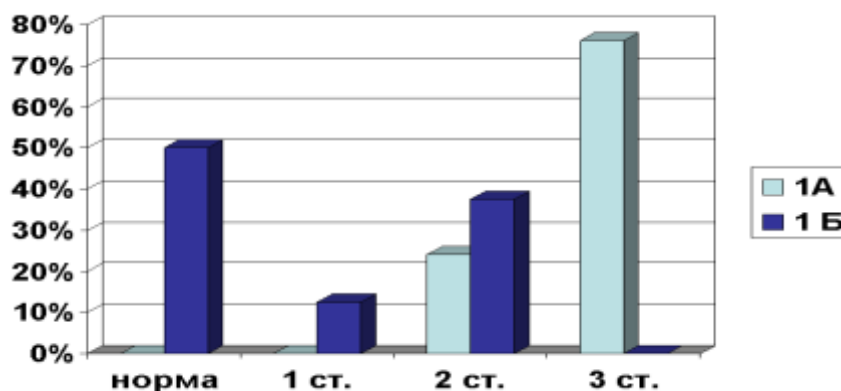
Примечание: \*p<0,05

В подгруппе Ia в позднем послеоперационном периоде дисбактериоз кишечника сохранялся в 100% случаев, при этом тяжесть микробиологических нарушений прогрессировала: III степени соответствовало 76%, II степени - 24%. I степень дисбиотических нарушений не регистрировалась.

В Iб подгруппе дисбактериоз кишечника сохранялся в 50% случаев. При этом II степень микробиологических нарушений встречалась в 38%, I степень – в 12% (рисунок 4).

Рисунок 4

Дисбактериоз кишечника в позднем послеоперационном периоде в Ia и в Iб подгруппах.



Следовательно, у всех больных Ia подгруппы в позднем послеоперационном периоде больных регистрируется дисбактериоз кишечника. И по сравнению с ранним послеоперационным периодом по некоторым показателям (количество бифидофлоры, гемолитических *E.coli*) наблюдается прогрессирование дисбиотического процесса.

В подгруппе Ib в позднем послеоперационном периоде наблюдается положительная динамика в сторону нормализации микробиоценоза кишечника (восстановление лактофлоры).

У больных Ia подгруппы, перенесших реваскуляризацию миокарда с длительностью ИК более 90 минут, в позднем послеоперационном периоде дисбактериоз кишечника сохранялся в 100%, микробиологические нарушения соответствовали только III степени.



## ГЛАВА V. ТЕЧЕНИЕ ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДОВ У БОЛЬНЫХ С ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА

В предоперационном периоде дисбактериоз кишечника был выявлен у 29% пациентов (n=20). Все больные с дисбактериозом кишечника предъявляли жалобы на изменения консистенции стула, 65% из них - на тошноту, 60% - на боль в животе, возникающую каждую неделю, 40% - на отрыжку, 35% - на вздутие живота. Изменение консистенции кала у таких больных характеризовалось в 45% появлением жидкого стула, в 40% - склонностью к запорам, в 15% - чередованием запоров с поносами. Дисбактериоз, характеризующийся появлением жидкого стула, также клинически проявлялся императивными позывами на дефекацию. Пациенты со склонностью к запорам, также предъявляли жалобы на чувство неполного опорожнения кишечника. Клинические признаки микробиологически подтвержденного дисбактериоза в предоперационном периоде представлены в таблице 23.

Таблица 23

Клинические симптомы дисбактериоза перед оперативным лечением.

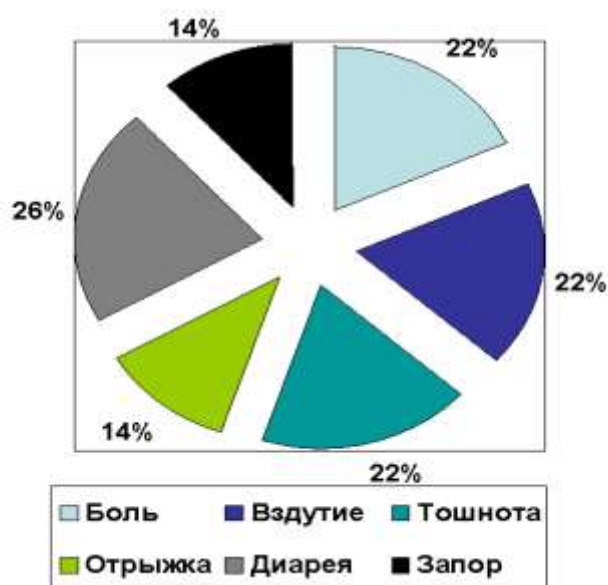
Показатель	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n=33)	
<b>Боль в животе</b>	4(19%)	2(12%)	<b>6(16%)</b>	4(21%)	2(14%)	<b>6(18%)</b>	<b>12(17%)</b>
<b>Вздутие</b>	2(10%)	1(6%)	<b>3(8%)</b>	3(16%)	1(7%)	<b>4(12%)</b>	<b>7(10%)</b>
<b>Жидкий стул</b>	3(14%)	1(6%)	<b>4(11%)</b>	4(21%)	1(7%)	<b>5(15%)</b>	<b>9(13%)</b>
<b>Запор</b>	3(14%)	2(12%)	<b>5(14%)</b>	2(10%)	1(7%)	<b>3(9%)</b>	<b>8(11%)</b>
<b>Чередование запоров с поносами</b>	1(5%)	1(6%)	<b>2(5%)</b>	1(5%)	-	<b>1(3%)</b>	<b>3(4%)</b>
<b>Тошнота</b>	5(24%)	3(19%)	<b>7(19%)</b>	4(21%)	2(14%)	<b>6(18%)</b>	<b>13(19%)</b>
<b>Отрыжка</b>	3(14%)	2(12%)	<b>5(14%)</b>	2(10%)	1(7%)	<b>3(9%)</b>	<b>8(11%)</b>

В раннем послеоперационном периоде дисбактериоз кишечника регистрировался у 83% пациентов. Больные с дисбактериозом кишечника (n=58) в 57% случаев жаловались на изменения консистенции стула, в 22% - на боль в животе, вздутие, тошноту, в 16% - на отрыжку воздухом. Изменение

консистенции кала у таких больных характеризовалось в 26% появлением жидкого стула, в 14% - склонностью к запорам, в 17% - чередованием запоров с поносами. Дисбактериоз, характеризующийся появлением жидкого стула, также клинически проявлялся императивными позывами на дефекацию. Пациенты со склонностью к запорам, предъявляли жалобы также на чувство неполного опорожнения кишечника (рисунок 5).

Рисунок 5

Клинические симптомы дисбактериоза кишечника  
в раннем послеоперационном периоде



Вышеперечисленные симптомы микробиологического неблагополучия регистрировались чаще в первой группе больных. Боль в животе, вздутие, тошнота возникали в первой группе в 27% случаев, эти же симптомы во второй группе возникали в 9% ( $p < 0,05$ ). Отрыжка воздухом возникала в первой группе в 22% случаев, во второй группе – в 3% ( $p < 0,05$ ). Изменения консистенции кала характеризовались в первой группе появлением жидкого стула в 27%, чередованием запоров с поносами – в 27% склонностью к запорам - в 19% случаев. Во второй группе изменения консистенции кала характеризовались жидким стулом в 15% и запорами в 3%, жалоб на чередование запоров с поносами не было.

Клинические проявления дисбактериоза кишечника в раннем послеоперационном периоде развивались чаще после операций, выполненных в условиях ИК, чем после операций на работающем сердце. Так, боль в животе и вздутие возникали в Ia подгруппе в 38% случаев, в Ib – в 13%. В Ia подгруппе на тошноту жаловались 29% пациентов, на отрыжку – 24%. В Ib подгруппе эти жалобы встречались в 25% и 19% соответственно. Изменения консистенции кала у больных, перенесших операцию в условиях ИК, в раннем послеоперационном периоде встречались в 86% случаев и характеризовались появлением жидкого стула в 38%, чередованием запоров с поносами – в 29%, склонностью к запорам в 19%. У больных, прооперированных без ИК, изменения характера стула встречались в 57% и характеризовались появлением жидкого стула в 13%, чередованием запоров с поносами – в 25%, склонностью к запорам в 19%.

Дисбактериоз кишечника в раннем послеоперационном периоде клинически проявлялся чаще в IIa подгруппе, чем в подгруппе IIб. Так, жалобы на боль в животе, тошноту, вздутие предъявляли 16% пациентов из IIa подгруппы, в подгруппе IIб подобных жалоб не было. Изменения консистенции кала у больных второй группы, перенесших операцию в условиях ИК, в раннем послеоперационном периоде встречались в 37% случаев и характеризовались появлением жидкого стула в 16%, запорами в 5%. У больных данной группы, прооперированных без ИК, изменения характера стула встречались в 14% и характеризовались появлением жидкого стула.

Клинические признаки дисбактериоза кишечника, регистрируемого в раннем послеоперационном периоде, представлены в таблице 24

Клинические симптомы дисбактериоза в раннем послеоперационном периоде

Показатель	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n=33)	
<b>Боль в животе</b>	8(38%)*	2(13%)	10(27%)*	3(16%)*	-	3(9%)*	<b>13(19%)</b>
<b>Вздутие</b>	8(38%)*	2(13%)	10(27%)*	3(16%)*	-	3(9%)*	<b>13(19%)</b>
<b>Жидкий стул</b>	8(38%)*	2(13%)	10(27%)*	3(16%)*	2(14%)	5(15%)*	<b>15(21%)</b>
<b>Запор</b>	4(19%)*	3(19%)	7(19%)*	1(5%)*	-	1(3%)*	<b>8(11%)</b>
<b>Чередование запоров с поносами</b>	6(29%)*	4(25%)	10(27%)*	0*	-	0*	<b>10(14%)</b>
<b>Тошнота</b>	6(29%)*	4(25%)	10(27%)*	3(16%)*	-	3(9%)*	<b>13(19%)</b>
<b>Отрыжка</b>	5(24%)*	3(19%)	8(22%)*	1(5%)	-	1(3%)*	<b>9(13%)</b>

\*p<0,05

В позднем послеоперационном периоде состояние дисбактериоза кишечника было выявлено у 44% пациентов (n=31). Клинические проявления дисбиоза регистрировались только в первой группе больных, поскольку во второй группе, на фоне применения пробиотической терапии, состояние нормобиоценоза было достигнуто в 94% случаев (p<0,05) и в 6 % дисбактериоз подтверждался только лабораторно.

В первой группе больных клинические симптомы дисбактериоза оставались прежними: изменение консистенции стула встречалось в 65% случаев, боль и вздутие возникали в 27%; тошнота - в 22%, отрыжка воздухом – в 19%. Изменения консистенции кала характеризовались появлением жидкого стула в 27% случаев, в 16% - склонностью к запорам и в 22% - чередованием запоров с поносами. Дисбактериоз, характеризующийся появлением жидкого стула, клинически также проявлялся императивными позывами на дефекацию. Пациенты со склонностью к запорам, предъявляли жалобы также на чувство неполного опорожнения кишечника.

Клинические проявления дисбактериоза кишечника в позднем послеоперационном периоде чаще сопровождали операции, выполненные в условиях ИК. Так, в Ia подгруппе боль и вздутие возникали у 38% больных, в

Иб– у 13%. В подгруппе Ia на тошноту жаловались 29% пациентов, на отрыжку воздухом – 24%. В Иб подгруппе эти жалобы встречались в 13%. Изменения консистенции кала у больных, перенесших операцию в условиях ИК, в позднем послеоперационном периоде встречались в 86% случаев и характеризовались появлением жидкого стула в 38%, чередованием запоров с поносами – в 29%, склонностью к запорам в 19%. У больных, прооперированных без ИК, изменения характера стула встречались в 39% и характеризовались появлением жидкого стула, запорами и чередованием запоров с поносами в 13% случаев. Клинические признаки дисбактериоза кишечника, регистрируемого в позднем послеоперационном периоде, представлены в таблице 25.

Таблица 25

Клинические симптомы дисбактериоза в позднем послеоперационном периоде

Показатель	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n=33)	
<b>Боль в животе</b>	8(38%)*	2(13%)	10(27%)	-	-	-	10(27%)
<b>Вздутие</b>	8(38%)*	2(13%)	10(27%)	-	-	-	10(27%)
<b>Жидкий стул</b>	8(38%)*	2(13%)	10(27%)	-	-	-	10(27%)
<b>Запор</b>	4(19%)*	2(13%)	6(16%)	-	-	-	6(16%)
<b>Чередование запоров с поносами</b>	6(29%)*	2(13%)	8(22%)	-	-	-	8(22%)
<b>Тошнота</b>	6(29%)*	2(13%)	8(22%)	-	-	-	8(22%)
<b>Отрыжка</b>	5(24%)*	2(13%)	7(19%)	-	-	-	7(19%)

\*p<0,05

Таким образом, клинические проявления дисбактериоза кишечника осложняли течение как раннего, так и позднего послеоперационного периода, ухудшая качество жизни пациента.

Как показало наше исследование, дополнительное натуживание при запорах увеличивало риск нарушения иммобилизации грудины. Жалобы на запоры в предоперационном периоде были выявлены у 11% больных: у 14% пациентов из первой группы и у 9% - из второй. В раннем послеоперационном периоде в

первой группе на запоры жаловались 19% пациентов, во второй группе - 3%. В позднем послеоперационном периоде в первой группе этот показатель составил 16%, во второй группе в результате применения пробиотической терапии таких больных зарегистрировано не было (таблица 26).

Таблица 26

## Дисбактериоз кишечника, протекающий в виде запоров

Показатель	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n=33)	
<b>Перед операцией</b>	3(14%)	2(13%)	5(14%)	2(10%)	1(7%)	3(9%)	8(11%)
<b>Ранний п/о период</b>	4(19%)	3(19%)	7 (19%)	1(5%)	-	1(3%)	8(11%)
<b>Поздний п/о период</b>	4(19%)	2(13%)	6(16%)	-	-	-	6(9%)

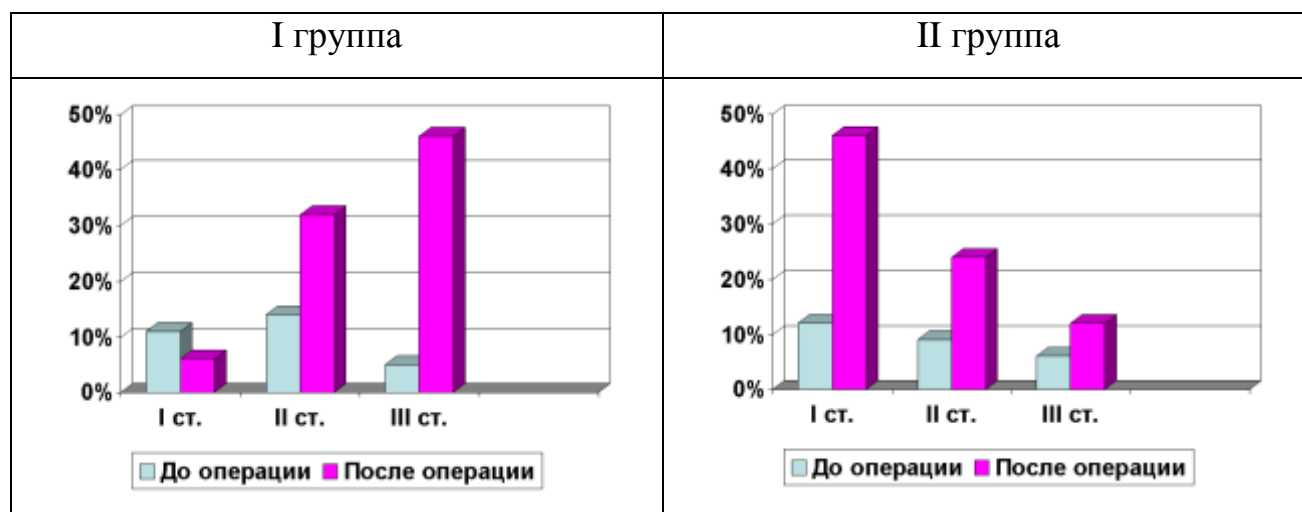
У 6 больных, у которых запоры отмечались в раннем и в позднем послеоперационном периоде, в результате дополнительного натуживания при акте дефекации была высокая вероятность нарушения иммобилизации грудины – длительно сохранялись боль в области послеоперационной раны и крепитация пластинок грудины. В дальнейшем нарушение иммобилизации грудины, потребовавшее хирургического лечения, было зарегистрировано у 4 из них (67%). Нарушение иммобилизации грудины регистрировалось на 10-12 сутки послеоперационного периода, при этом в 83% больных с данным осложнением отмечали склонность к запорам еще в предоперационном периоде. Таким образом, склонность к запорам, выявленная на этапе подготовки к оперативному лечению, должна незамедлительно корректироваться пробиотическими препаратами, поскольку в послеоперационном периоде дополнительное натуживание при акте дефекации увеличивает вероятность нарушения мобилизации грудины. У 80% больных, отмечавших перед операцией склонность к запорам и не получавших пробиотическую терапию, на 10—12 сутки послеоперационного периода было зарегистрировано нарушение иммобилизации грудины. В группе больных с пробиотической коррекцией данных осложнений не отмечалось.

## ГЛАВА VI. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Изучение микрофлоры кишечника у больных ИБС в предоперационном периоде показало, что 29% имеют клинические и лабораторные признаки дисбактериоза кишечника различной степени выраженности. После оперативного лечения состояние дисбактериоза регистрировалось у 83% больных ( $p < 0,05$ ): в первой группе процент больных с дисбиотическими нарушениями составил 84%, во второй группе - 82% ( $p < 0,05$ ). Однако в группе больных с пробиотической коррекцией в 46% регистрировался дисбактериоз I степени тяжести, в отличие от группы больных, в которой терапия пробиотиками не проводилась, где в 46% дисбактериоз соответствовал III степени микробиологических нарушений (рисунок 6).

Рисунок 6

Динамика микробиологических нарушений кишечника по степеням тяжести в раннем послеоперационном периоде

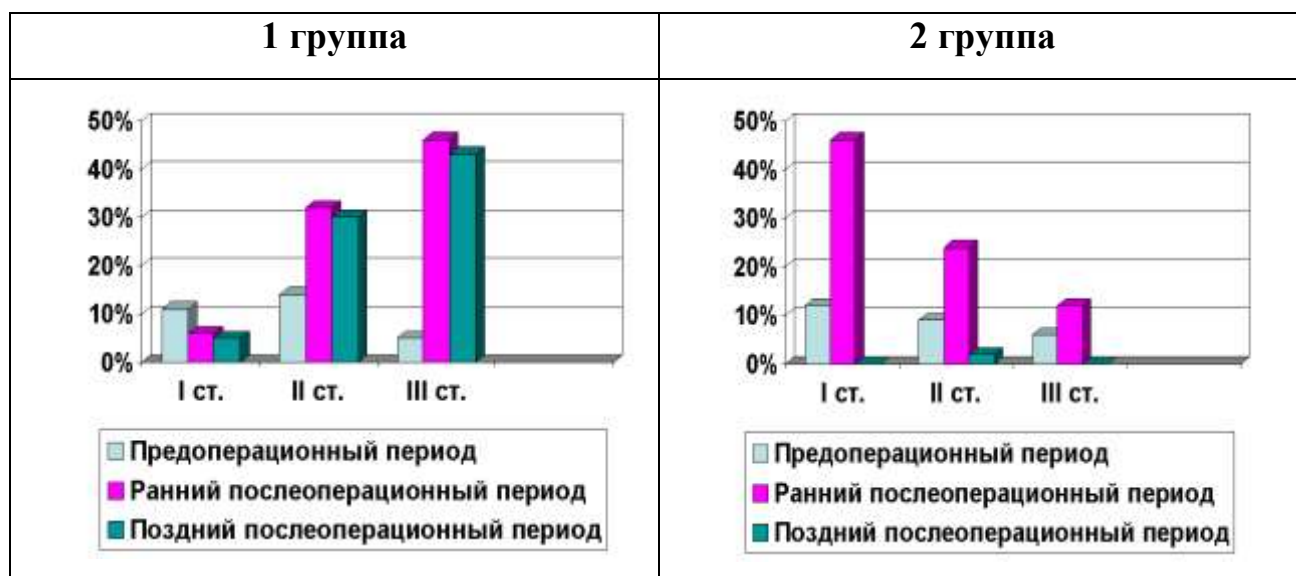


Таким образом, применение пробиотической терапии на этапе подготовки больного к оперативному лечению не предотвращает полностью от развития дисбактериоза в раннем послеоперационном периоде, но защищает стенку кишечника от развития тяжелых микробиологических нарушений.

В группе больных, получавших пробиотическую терапию, нормобиоценоз кишечника в позднем послеоперационном периоде был восстановлен в 94% случаев ( $p < 0,05$ ). В отличие от группы больных без пробиотической коррекции, где к седьмому дню после операции дисбактериоза кишечника сохранялся в 78%, при этом чаще регистрировались микробиологические нарушения III степени тяжести (рисунок 7).

Рисунок 7

Динамика микробиологических нарушений кишечника по степеням тяжести в позднем послеоперационном периоде



Применение пробиотической терапии на этапе подготовки больного к оперативному лечению и в раннем послеоперационном периоде приводит к полной нормализации микрофлоры кишечника в 94% случаев к седьмому дню после операции ( $p < 0,05$ ). Применение пробиотических препаратов в периоперационном периоде восстанавливает в толстом кишечнике количество бифидобактерий, лактобактерий, нормализует количество энтерококков, стафилококков, грибов, представителей семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе *E.coli*.

В результате клизменной подготовки больных к оперативному лечению, а также отсутствия полноценного питания в ближайшие сутки до и после



операции, в 50% случаев стул появлялся после операции на вторые сутки. Более длительная задержка выступала психологической и физиологической проблемой для пациента, препятствующей нормальному восстановлению функций ЖКТ. Кроме того, длительное отсутствие стула грозит необходимостью дополнительного натуживания при акте дефекации, что может привести к нарушению иммобилизации грудины.

В нашем исследовании применение пробиотических препаратов в периоперационном периоде позволило добиться появления стула на вторые сутки после оперативного лечения в 85% случаев ( $p < 0,05$ ). В группе без пробиотической коррекции в 73% случаев стул появлялся на 3 сутки после операции и в 8% - в более поздние сроки (таблица 27).

Таблица 27

Сроки появления первого послеоперационного кала

Сутки после операции	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n=33)	
<b>На 2 сутки</b>	1(5%)	6(37%)	7(19%)	14(74%)	14(100%)	28(85%)	35(50%)
<b>На 3 сутки</b>	17(81%)	10(63%)	27(73%)	4(21%)	-	4(12%)	31(44%)
<b>На 4 сутки</b>	3(14%)	-	3(8%)	1(5%)	-	1(3%)	4(6%)

В силу вышеописанных особенностей течения периоперационного периода у кардиохирургических пациентов и в результате интраоперационного повреждения слизистой кишечника, у 35 (50%) больных стул в течение нескольких суток после операции сохраняется жидким или кашицеобразным. У 24 (34%) больных такой стул сохранялся в течение трех и более суток. Отсроченная нормализация стула отражалась на психоэмоциональном фоне пациента и, с физиологической точки зрения, препятствовала нормальному течению послеоперационного периода. В группе больных после реваскуляризации миокарда в условиях ИК, в 76% случаев жидкий или кашицеобразный стул сохранялся более трех суток. В группе больных,

прооперированных без ИК, жидкий или кашицеобразный стул наблюдался в течение 2-3 суток в 75% случаев. Применение пробиотиков позволило снизить эпизоды жидкого или кашицеобразного стула в послеоперационном периоде. Во второй группе больных жидкий или кашицеобразный кал сохранялся в течение двух суток после операции только у 15 % больных, и к третьим суткам наблюдалась полная нормализация стула (таблица 28).

Таблица 28

Длительность жидкого (или кашицеобразного) стула  
в послеоперационном периоде

Длительность после операции	I группа			II группа			Итого (n=70)
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	Итого (n=37)	IIa (n=19)	IIб (n=14)	Итого (n=33)	
Двое суток	-	6(37%)	6(16%)	3(16%)	2(14%)	5(15%)	11(16%)
Трое суток	2(10%)	6(37%)	8(22%)	-	-	-	8(11%)
Более трех суток	16(76%)	-	16(43%)	-	-	-	16(23%)

$p < 0,05$  для всех данных

Применение пробиотической терапии позволило уменьшить клинические проявления дисбактериоза кишечника в раннем послеоперационном периоде, а в позднем послеоперационном периоде регистрируемый дисбактериоз подтверждался только микробиологически.

У больных с длительностью ИК более 90 минут, применение пробиотической терапии позволило восстановить кишечную микрофлору в позднем послеоперационном периоде в 50% случаев. В 50% при такой длительности ИК сохраняется дисбактериоз, соответствующий II степени тяжести.

Отмечено статистически значимое уменьшение длительности госпитализации в группе больных, перенесших операцию реваскуляризации миокарда в условиях ИК и получавших терапию пробиотическими препаратами, по сравнению с группой больных, оперированных в условиях ИК

по стандартной методике. Клиническая характеристика течения послеоперационного периода представлена в таблице 29.

Таблица 29

## Клиническая характеристика послеоперационного периода

Показатель	I группа		II группа	
	Ia (n=21)	Iб (n=16)	IIa (n=19)	IIб (n=14)
Время нахождения в ОРИТ	2,08±1,02	1,17±0,43	1,64±0,7	1,1±0,43
Длительность госпитализации в послеоперационном периоде	23,3±8,9*	19,3±6,9	21,3±5,8*	17,1±5,3
Летальность	1	-	-	-

Примечание: \*p<0,05

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС является основной причиной инвалидности и преждевременной смерти во всем мире. По данным ВОЗ, от ССЗ в 2008 году умерло 17,3 миллиона человек, из них 42% - от ИБС (Бюллетень ВОЗ, 2013).

В России на протяжении десятилетия ИБС также остается одной из ведущих причин смерти населения. В последние годы отмечается стабильный рост заболеваемости в стране: если в 2002 году заболеваемость ИБС в РФ составила 448,8 чел. на 100 тыс. населения, к 2011 году этот показатель вырос до 633,0 чел. на 100 тыс. населения (МЗ РФ, 2011).

Одним из радикальных методов лечения ИБС, позволяющим продлить жизнь пациента и улучшить ее качество, является операция АКШ. Число случаев оперативного лечения ИБС в 2006 году в РФ составило 36647 случаев, этот показатель по сравнению с 2004 годом вырос на 61%, а по сравнению с 2005 годом - на 34,3% (МЗ РФ, 2008). Каждый год в мире проводится более 800000 реваскуляризаций миокарда, из них около 80% в условиях ИК (АНА, 2005). В России в условиях ИК проводится 84 - 86% от общего числа операций АКШ (МЗ РФ, 2008).

Несмотря на достигнутые успехи, хирургическое лечение ИБС остается высокоинвазивным методом лечения и негативно отражается на функциональном состоянии ЖКТ. По литературным данным, тяжелые осложнения со стороны ЖКТ у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда, встречаются в 3,0-3,7% случаев (Simic O., 1999, Herline A.J.1999, Yoshida, 2005). При этом неучтенным остается большое количество осложнений, потенциально не угрожающих жизни больного, но значительно утяжеляющих течение послеоперационного периода и ухудшающих качество жизни (Белов Ю.В., Гулешов В.А., Чарчян Э.Р., 2008). Применение ИК, являясь необходимым этапом операции, приводит к серьезным патофизиологическим нарушениям (Мироненко В.А. и соавт., 1997). Централизация кровообращения, снижение объема циркулирующей крови

ведет к тканевой гипоксии внутренних органов, в том числе и ЖКТ (Шевченко Ю.Л. и соавт., 2010). Гемодинамические нарушения в стенке кишечника являются причиной развития в послеоперационном периоде кишечной дисфункции и дисбактериоза. Кроме того, развитию дисбактериоза кишечника способствует влияние следующих факторов: хроническая ишемия вследствие генерализованного атеросклероза, хирургическая травма, психо-эмоциональное напряжение пациента, связанное с болезнью и госпитализацией, ослабление резистентности макроорганизма в результате заболевания и многокомпонентной медикаментозной терапии, изменение качества и характера питания во внутрибольничных условиях (Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В., 2007). Дисбактериоз кишечника, и как следствие активация условно-патогенной флоры может существенно осложнить течение основного заболевания и заметно отсрочить выздоровление (Simic O., 1999, Yoshida K., 2005). Микробиологические нарушения могут выступить причиной дисфункции ЖКТ в послеоперационном периоде, что может не только значительно ухудшить качество жизни и снизить эмоциональный фон выздоравливающего, но и стать предиктором серьезных осложнений (Соколова О.В., 2012).

Хотя, многочисленные исследования, проводимые с начала XX века, доказали значимую роль микрофлоры кишечника в поддержании здоровья макроорганизма, большинство работ было направлено на изучение дисбиотических нарушений кишечника при заболеваниях ЖКТ, в том числе при острой хирургической патологии органов ЖКТ (Савостьянова О.В., 2006, Воронина О.В., 2008). На данный момент в литературе не существует данных о нарушениях микрофлоры кишечника у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда. Недостаточно изучен вопрос о методах коррекции данных состояний в послеоперационном периоде в сердечно-сосудистой хирургии. Возникает необходимость разработать алгоритм микробиологического обследования пациента ИБС в предоперационном и послеоперационном периодах.

Исходя из вышеизложенного, дальнейшее изучение проблемы дисбактериоза кишечника у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, представляется весьма актуальным.

В Центре сердечно-сосудистой хирургии Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко за период с декабря 2010г. по март 2013г. обследовано и прооперировано 70 мужчин с ИБС. У всех больных были выполнены операции аорто- и маммарокоронарного шунтирования.

Возраст больных варьировал от 36 до 78 лет и в среднем составил  $60,2 \pm 10,6$  лет.

В зависимости от используемых методов лечения пациенты были разделены на две однородные, статистически достоверные группы. В I группу вошло 37 больных, которым было выполнено хирургическое лечение ИБС по стандартной методике. В подгруппу Ia (n=21) были включены пациенты, у которых выполнялись операции на открытом сердце в условиях ИК и фармако-холодовой кардиopleгии. В подгруппе Ib (n=16) операции были проведены без применения ИК, на работающем сердце.

Во II группу вошло 33 пациента, которым было выполнено хирургическое лечение ИБС с оптимизированной тактикой лечения. Данным пациентам проводилась терапия, направленная на нормализацию микрофлоры кишечника на этапе подготовки к операции и в раннем послеоперационном периоде (применение препаратов «Лактобактерин», «Пробифор»). В подгруппу IIa (n=19) были отнесены больные, прооперированные на открытом сердце в условиях ИК и фармако-холодовой кардиopleгии. В подгруппе IIб (n=14) пациентам были проведены операции без применения ИК на работающем сердце.

Терапия пробиотическими препаратами у лиц II группы проводилась в течение 10 дней, начиная с 5-го дня до оперативного лечения.

Все пациенты в течение полугода до включения в исследование не получали антибактериальных препаратов и не подвергались оперативному лечению на органах ЖКТ.

В профилактических целях пациентам назначалось трехкратное введение цефазолина в дозе по 1 г (внутримышечно в премедикации, внутривенно на кожный разрез, в аппарат ИК).

До операции 68 пациентов имели признаки сердечной недостаточности по NYHA (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, 1994г): к I ФК были отнесены 6 (9%) больных, ко II ФК – 53 (76%), к III ФК – 8 (11%), а к IV ФК – 1 (1%) больных. По классификации Н.Д. Стражеско–В.Х. Василенко (1935 г.) большинство пациентов было отнесено к I стадии – 52 (74%) больных, 2а стадия была выявлена у 16 (23%) больных.

Для проведения реваскуляризации миокарда внутренняя грудная артерия использовалась в I группе у 31 больного (84%), во II группе – у 32 больных (97%).

Больные подвергались комплексному клиническому, лабораторному и инструментальному обследованию. В ходе подготовки к операции и в послеоперационном периоде проводилось тщательное выявление функциональных расстройств ЖКТ с помощью римских критериев третьего пересмотра (Rome III), а также инструментальными методами (УЗИ, ЭГДС).

Особое внимание было уделено микробиологическим методам исследования. На этапе подготовки к оперативному лечению, в раннем и позднем послеоперационном периоде проводился мониторинг состояния микробиоценоза кишечника. Исследованию подвергался кал, собранный за 5 суток до оперативного лечения, первый послеоперационный кал (обычно, на вторые-третьи сутки) и кал, отобранный на 7-ые сутки послеоперационного периода. Микробиологические исследования проводились также при подозрении на инфекционные осложнения. Полученные значения сравнивались со стандартными показателями согласно нормативным документам.

Выполнение классического бактериологического анализа кала позволило идентифицировать аэробные, факультативно-анаэробные, анаэробные виды условно-патогенных бактерий.

Для оценки полученных результатов применялись методы статистического анализа: для анализа таблиц сопряженности качественных признаков использовали  $\chi^2$ -критерий Пирсона; t-критерий Стьюдента и критерий Шеффе множественных сравнений использовали для проверки статистически значимых различий средних показателей, с расчетом стандартной ошибки и 95% доверительного интервала; альтернативный U-критерий Манна-Уитни - в зависимости от типа распределения. При сравнении количественных данных после операции применяли непараметрические критерии Крускала.

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 for Windows (Stat Soft Inc., США).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Изучение микробиоценоза кишечника у больных ИБС на этапе подготовки к операции выявило 20 (29%) больных, страдающих дисбактериозом кишечника различной степени выраженности. I и II степени микробиологических нарушений регистрировались в 11,5%, III степень - в 6%.

Как показало наше исследование, из 20 пациентов, с выявленными дисбиотическими нарушениями кишечника, у 14 - ФВ левого желудочка <50% ( $p < 0,05$ ). По нашему мнению, низкая ФВ левого желудочка приводит к хронической гипоперфузии стенки кишечника и является предиктором развития дисбактериоза кишечника.

В нашем исследовании было 15 пациентов (21%) с ФВ левого желудочка <50%. У 93% данных больных на предоперационном этапе был диагностирован дисбактериоз кишечника различной степени тяжести ( $p < 0,05$ ): I степень



микробиологических нарушений регистрировалась в 27% случаев, II степень – в 40%, III степень - в 27%.

У всех пациентов с дисбактериозом кишечника, диагностируемым в предоперационном периоде, микробиологические нарушения сохранялись в раннем послеоперационном периоде, при этом в 75% случаев усугублялась тяжесть дисбиотических нарушений. У 65 % пациентов, прооперированных на фоне дисбактериоза кишечника, микробиологические нарушения продолжали регистрироваться и в позднем послеоперационном периоде. В Ia подгруппе у всех больных дисбактериоз кишечника соответствовал III степени микробиологических нарушений. В подгруппе Ib в 50% случаев наблюдалось улучшение состояния микрофлоры кишечника, в 25% - степень дисбактериоза кишечника оставалась прежней, и в 25% наблюдалось ухудшение степени микробиологических нарушений. В IIa подгруппе у 28% пациентов в позднем послеоперационном периоде регистрировался дисбактериоз кишечника, но у всех больных была выявлена тенденция к восстановлению нормобиоценоза. В подгруппе IIб у всех пациентов, прооперированных на фоне дисбактериоза кишечника, в позднем послеоперационном периоде выявлено состояние нормобиоценоза.

В нашем исследовании время операции варьировало от 95 до 390 минут и в среднем составило  $198 \pm 55$ , длительность ИК от 34 до 187 минут и в среднем составила -  $88 \pm 23$  мин. ИК более 90 минут продолжалось в I группе у 5 больных (24%), во II группе – у 4 (21%). Время пережатия аорты варьировало от 14 до 75 минут и в среднем составило  $46 \pm 11$  минут.

У больных, перенесших реваскуляризацию миокарда в условиях ИК, в послеоперационном периоде регистрировались микробиологические нарушения, более тяжелые, чем у лиц, оперированных на «работающем» сердце. Применение ИК привело к значительному снижению в раннем послеоперационном периоде бифидо- и лактобактерий, вариации *E.coli*, росту

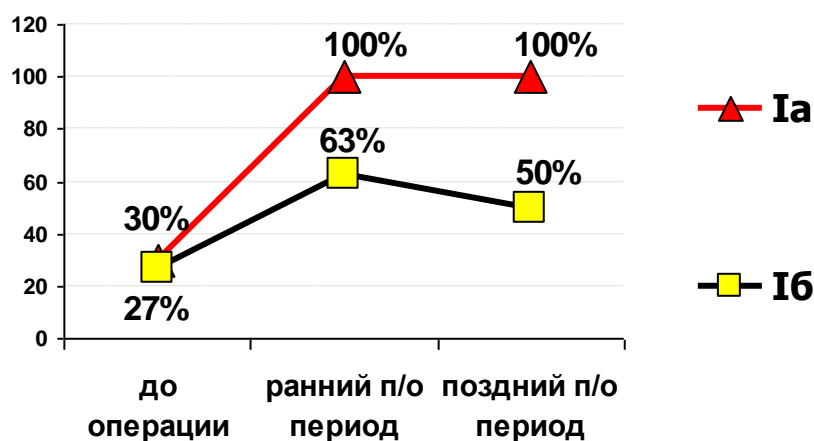
энтеробактерий, клостридий, дрожжевых грибов, энтерококков, стафилококков, в том числе *S. aureus*.

Таким образом, операции, проведенные в условиях ИК, приводят к значительному дисбалансу микробиоты в раннем послеоперационном периоде. В Ia подгруппе в раннем послеоперационном периоде дисбактериоз кишечника развивается в 100% случаев ( $p < 0,05$ ). При этом в 71% случаев тяжесть микробиологических нарушений соответствует III степени и в 29% - II степени. В подгруппе Ib дисбактериоз кишечника в раннем послеоперационном периоде развивается в 62% случаев. При этом тяжесть микробиологических нарушений соответствует II степени - в 38%, I и III степени - по 12%.

В позднем послеоперационном периоде в Ia подгруппе дисбактериоз кишечника сохраняется в 100% случаев, при этом тяжесть микробиологических нарушений усугубляется: III степени соответствует 76% нарушений, II степени - 24%. В Ib подгруппе дисбактериоз кишечника в позднем послеоперационном периоде сохраняется в 50% случаев. При этом II степень микробиологических нарушений встречается в 38%, I степень - в 12%. Динамика микробиологических нарушений в первой группе представлена на рисунке 8.

Рисунок 8

Микробиологические нарушения кишечника в подгруппах Ia, Ib на этапе подготовки к операции и в послеоперационном периоде



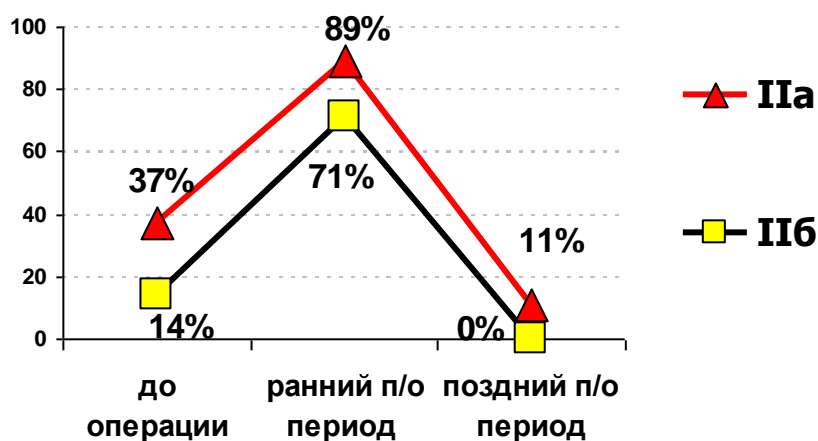
Длительное ИК связано с централизацией кровообращения, интраоперационной гипоперфузией стенки кишки и приводит к развитию тяжелых дисбиотических нарушений. У больных с длительностью ИК >90 мин., в раннем послеоперационном периоде микробиологические нарушения в 100% случаев соответствуют III степени. В позднем послеоперационном периоде III степень дисбактериоза сохраняется в 100%. Применение пробиотической терапии у данных больных способствует нормализации микрофлоры кишечника в позднем послеоперационном периоде в 50% случаев, и в 50% сохраняется состояние дисбактериоза, при этом тяжесть микробиологических нарушений соответствует II степени.

Таким образом, в раннем послеоперационном периоде дисбактериоз кишечника развивается у 83% больных ( $p < 0,05$ ). В первой группе доля больных с дисбиотическими нарушениями составила 84%, во второй группе - 82% ( $p < 0,05$ ). Однако в группе больных с пробиотической коррекцией в 46% регистрировался дисбактериоз I степени тяжести, а в группе больных, где терапия пробиотиками не проводилась, дисбактериоз кишечника в 46% соответствовал III степени тяжести ( $p < 0,05$ ).

Применение пробиотической терапии полностью не предотвращает развитие дисбактериоза в раннем послеоперационном периоде, но защищает стенку кишечника от развития тяжелых микробиологических нарушений.

К седьмому дню послеоперационного лечения в группе больных, получавших пробиотическую терапию, состояние нормобиоценоза кишечника было достигнуто в 94% случаев. В отличие от группы больных без пробиотической коррекции, у которых в позднем послеоперационном периоде дисбактериоз кишечника регистрировался в 78% случаев, при этом чаще отмечались микробиологические нарушения III степени тяжести. Динамика микробиологических нарушений во II группе представлена на рисунке 9.

Микробиологические нарушения кишечника в подгруппах II а, II б на этапе подготовки к операции и в послеоперационном периоде



Применение пробиотических препаратов в периоперационном периоде восстанавливает в кишечной микрофлоре количество бифидобактерий, лактобактерий, нормализует количество энтерококков, стафилококков, грибов, представителей семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе *E.coli*.

В раннем послеоперационном периоде клинические симптомы лабораторного дисбактериоза регистрировались реже у больных с пробиотической коррекцией.

В позднем послеоперационном периоде клинических проявлений лабораторного дисбактериоза кишечника в группе больных, получавших пробиотическую терапию, не было, в отличие от первой группы. Поскольку применение пробиотиков на этапе подготовки больного к оперативному лечению и в раннем послеоперационном периоде позволило в 94% достичь состояния нормобиоценоза кишечника к 7-му дню послеоперационного периода. В 6% случаев лабораторный дисбактериоз не имел клинических проявлений.

Таким образом, клинические проявления дисбактериоза кишечника осложняют течение послеоперационного периода, ухудшая при этом качество жизни пациента.

Дополнительное натуживание при запорах увеличивает риск нарушения иммобилизации грудины. Жалобы на запоры в предоперационном периоде были выявлены у 11% больных: у 14% - из I группы и у 9% - из II группы. В раннем послеоперационном периоде на запоры жаловались 19% пациентов из I группы и 3% - из II группы. В позднем послеоперационном периоде в I группе этот показатель составил 16%, во второй группе в результате применения пробиотической терапии таких больных зарегистрировано не было.

У 6 больных, у которых запоры отмечались в раннем и в позднем послеоперационном периоде, была высокая вероятность нарушения иммобилизации грудины – длительно сохранялись боль в области послеоперационной раны и крепитация пластинок грудины. В дальнейшем нарушение иммобилизации грудины, потребовавшее хирургического лечения, было зарегистрировано у 4 из них.

Нарушение иммобилизации грудины регистрировалось на 10-12 сутки послеоперационного периода, при этом 83% больных с данным осложнением отмечали склонность к запорам еще в предоперационном периоде.

Таким образом, склонность к запорам, выявленная на этапе подготовки к оперативному лечению, должна корректироваться пробиотическими препаратами, поскольку в послеоперационном периоде дополнительное натуживание при акте дефекации увеличивает вероятность нарушения иммобилизации грудины.

В послеоперационном периоде развитие бактериально подтвержденных осложнений наблюдалось у 4 больных (11%) из I группы и у одного больного (3%) из II группы. В Ia подгруппе наблюдалось развитие пневмонии в двух случаях и развитие острого бронхита в одном случае. В подгруппе Ib развитие пневмонии в послеоперационном периоде было зарегистрировано в 1 случае. В

подгруппе Па развитие острого бронхита в послеоперационном периоде наблюдалось в одном случае. В первой группе в роли возбудителя выступила грамотрицательная палочка *Klebsiella pneumoniae*. Поскольку у данных больных *Klebsiella pneumoniae* была также обнаружена в микрофлоре кишечника в количестве, превышающем  $10^6$  КОЕ/г, а также, учитывая факт послеоперационного ослабления тканевого барьера ЖКТ на фоне снижения резистентности макроорганизма, нельзя исключать явления транслокации данного штамма из кишечного биотопа в другие локусы. Во второй группе в роли возбудителя выступил представитель грамположительных кокков *Staphylococcus aureus* внекишечного происхождения.

Острая сердечная недостаточность на фоне полиорганной недостаточности (почечной, печеночной, энтеральной) явилась причиной гибели 1 больного (1,43%) из I группы (подгруппы 1а) на 21 сутки после операции.

Отмечено статистически значимое уменьшение длительности госпитализации в группе больных, перенесших операцию реваскуляризации миокарда в условиях ИК и получавших терапию пробиотическими препаратами, по сравнению с группой больных, оперированных в условиях ИК по стандартной методике.

В результате клизменной подготовки больных к оперативному лечению, а также отсутствия полноценного питания в ближайшие сутки до и после операции, в 50% случаев стул появлялся после операции на вторые сутки. Более длительная задержка выступала психологической и физиологической проблемой для пациента, препятствующей нормальному восстановлению функций ЖКТ.

В нашем исследовании применение пробиотических препаратов в периоперационном периоде позволило добиться появления стула на вторые сутки после оперативного лечения в 85% случаев ( $p < 0,05$ ). В группе без пробиотической коррекции в 73% случаев стул появлялся на 3 сутки после операции и в 8% - в более поздние сроки.

В силу вышеописанных особенностей течения периоперационного периода у кардиохирургических пациентов и в результате интраоперационного повреждения слизистой кишечника, у 35 (50%) больных стул в течение нескольких суток после операции имеет жидкую или кашицеобразную консистенцию. У 24 (34%) больных такой стул сохранялся в течение трех и более суток. Отсроченная нормализация стула отражается на психоэмоциональном фоне пациента и, с физиологической точки зрения, препятствует нормальному течению послеоперационного периода. В группе больных после реваскуляризации миокарда в условиях ИК, когда кишечная стенка подвергается интраоперационной гипоперфузии, в 76% случаев жидкий или кашицеобразный стул сохраняется более трех суток. В группе больных, прооперированных без ИК и не получавших пробиотическую коррекцию, жидкий или кашицеобразный стул наблюдался в течение 2-3 суток после операции в 75% случаев. Применение пробиотиков позволяет снизить эпизоды жидкого или кашицеобразного стула в раннем послеоперационном периоде. Во второй группе жидкий или кашицеобразный кал сохранялся в течение двух суток после операции только у 15% больных, и к третьим суткам наблюдалась полная нормализация стула.

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных ИБС, подвергающихся хирургической реваскуляризации миокарда, дисбактериоз кишечника встречается в 29% случаев до оперативного лечения и в 78% случаев – в послеоперационном периоде.
2. Применение искусственного кровообращения вызывает развитие или дальнейшее прогрессирование дисбактериоза. Степень выраженности послеоперационного дисбактериоза коррелирует с длительностью искусственного кровообращения.
3. Рутинное исследование кала у пациентов из «группы риска», готовящихся к операции на работающем сердце, позволяет провести своевременную диагностику дисбактериоза кишечника в предоперационном периоде. У пациентов, планируемых к операции в условиях искусственного кровообращения, обследование не обосновано.
4. Использование разработанной схемы профилактики и лечения послеоперационного дисбактериоза с помощью пробиотических препаратов позволяет значительно снизить риск послеоперационного дисбактериоза кишечника у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда, уменьшить вероятность ряда послеоперационных осложнений и длительность пребывания больного в стационаре.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всем больным, проходящим хирургическое лечение ИБС в условиях искусственного кровообращения, необходимо проводить терапию дисбактериоза кишечника по схеме: комбинация пероральных форм лакто- и бифидопрепаратов в течение 5-ти суток до оперативного лечения и 5-ти суток послеоперационного периода.
2. Больным, у которых длительность искусственного кровообращения превышала 90 минут, показано проведение повторного лабораторного контроля эффективности лечения дисбактериоза на 7 сутки



послеоперационного периода, применение продленных схем пробиотической терапии под контролем гастроэнтеролога.

3. Больным, готовящимся к реваскуляризации миокарда на работающем сердце и входящим в «группу риска», на этапе подготовки к операции необходимо проводить обследование, направленное на выявление дисбактериоза кишечника.
4. Больным с диагностированным дисбактериозом кишечника, готовящимся к операции реваскуляризации миокарда на работающем сердце, необходимо проводить терапию дисбактериоза кишечника по схеме: комбинация пероральных форм лакто- и бифидопрепаратов в течение 5-ти суток до оперативного лечения и 5-ти суток послеоперационного периода.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения / М.Д.Ардатская А.В.Дубинин, О.Д.Минушкин // Терапевтический архив. - 2001. - № 2. - С. 67-72.
2. Барановский А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / А.Ю. Барановский, Э.А.Кондрашина. - СПб.: Питер, 2000. – 224 с.
3. Белов Ю.В. Способы защиты висцеральных органов в хирургии торакоабдоминальных аневризм аорты / Ю.В.Белов, В.А.Гулешов, Э.Р.Чарчян // Хирургия. - 2008. - № 1. - С. 53-54.
4. Билибин А.Ф. Проблема дисбактериоза в клинике // Терапевтический Архив. - 1967.- № 11.- С. 28-32.
5. Блохина И.Н. Дисбактериозы / И.Н.Блохина, В.Г.Дорофейчук. - М.: Медицина, 1981 – 150 с.
6. Бондаренко В.М. Возможности совершенствования пробиотических препаратов / В.М.Бондаренко, А.А.Воробьев // Клиническое питание.- 2004. - № 3. - С. 2-9.
7. Бондаренко В.М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / В.М.Бондаренко, А.А.Воробьев // Журнал микробиологии. - 2004. - № 1. - С. 84-92.
8. Бондаренко В.М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / В.М.Бондаренко, Н.М.Грачева, Т.В.Мацулевич. - М.: КМК, 2003. - 220 с.
9. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В.М.Бондаренко, Т.В.Мацулевич. - М.: ГЭОТАР, 2006. - 304 с.
10. Бухарин О.В. Факторы персистенции кишечной микрофлоры при дисбиозе / О.В. Бухарин, А.В.Валышев // Вестник РАМН. - 1997. - № 3. - С. 19-22.
11. Верткин А.Л. Опыт применения биококтейля для коррекции дисбиоза толстой кишки у больных язвенной болезнью / А.Л.Верткин,

- В.Е.Артамонов, И.Ф.Багатурия // Человек и лекарство. - М., 1998.- С. 40-43.
12. Воронина О.В. Коррекция дисбиоза у больных после операций на органах желудочно-кишечного тракта: автореф. дис.... канд. мед. наук / О.В.Воронина - Москва, 2009. - 23 с.
  13. Воронина О.В. Способ коррекции дисбиоза кишечника после хирургического вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта // Терра медика нова. - 2008. - № 2. - С. 52-54.
  14. Всемирная организация здравоохранения. - Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Карманное пособие по оценке и снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний. - Женева.: Женева, 2007. – 22 с.
  15. Всемирная организация здравоохранения // Информационный бюллетень. - 2013. - № 371. - С. 3-5.
  16. 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.
  17. Гончарова Г.И. Актуальные вопросы клинической микробиологии в неинфекционной клинике / Г.И.Гончарова, Э.Б.Козлова, Н.И.Бевз // Тезисы докладов II Всесоюзной конференции. - 1988.- № 1.- С. 131-132.
  18. Грачева Н.М. Дисбактериозы кишечника. Причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов / Н.М.Грачева, Н.Д.Ющук, Л.П. Чупринина. - М.: Литтерра, 1999. – 45 с.
  19. Гриценко В.А. Биологическое разнообразие эшерихий и стафилококков в различных экологических нишах / В.А.Гриценко, Д.Г.Дерябин, А.Н.Брудастов // Журнал микробиологии. - 1998. - № 6. - С. 93-98.
  20. Денисов Н.Л. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от уровня продукции секреторного иммуноглобулина А и мор-

- фологических изменений слизистой оболочки желудка / Н.Л.Денисов // РЖГГК. - 2007. - Т.17, № 3. - С. 40-46.
21. Доманин А.А. Клиническое значение и пути компенсации дисбактериоза у больных колоректальным раком / А.А.Доманин // Вопросы клинической онкологии. - Тверь: Тверь, 1990. - С. 68-70.
  22. Ермолов А.С. Современные аспекты хирургической тактики лечения перитонита / А.С.Ермолов, Г.В.Пахомова, Ф.В.Кифус // Материалы городского семинара. – Москва: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2000. - С. 3-7.
  23. Ерюхин И.А. Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» - следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками / И.А.Ерюхин, С.А.Шляпников // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 1997.- Т.156., № 2. - С. 108-111.
  24. Ефимов Б. А. Микроэкология кишечника человека, коррекция микрофлоры при дисбиотических состояниях: автореф. дис.... канд. мед. наук / Б.А.Ефимов – Москва, 2005.- 22 с.
  25. Запруднов А.М. Микробная флора кишечника и пробиотики / А.М.Запруднов, Л.Н.Мазанкова. - М.: Медицина, 2001.- 32 с.
  26. Ивашкин В.Т. Течение хронического панкреатита / В.Т.Ивашкин, Г.А.Минасян // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии. - 1996.- Т. 6, № 4.- С. 10-17.
  27. Исаков Ю.Ф. Сепсис у детей / Ю.Ф.Исаков, Н.В.Белобородова. - М.: Изд. Мокеев, 2001. - 369 с.
  28. Коршунов В.М. - Нормальная микрофлора кишечника. Диагностика, профилактика и лечение дисбактериозов кишечника / В.М. Коршунов - М.: Медицина, 1997. - 40 с.
  29. Красноголовец В.Н. - Дисбактериоз кишечника / В.Н.Красноголовец. - М.: Медицина, 1989. - 208 с.

30. Куваева И.Б. Микрoэкологические и иммунные нарушения у детей / И.Б.Куваева, К.С.Ладодо. - М.: Медицина, 1991. - 240 с.
31. Кузнецова Г.Г. К оценке эффективности коррекции дисбактериозов / Г.Г.Кузнецова // Дисбактериозы и эубиотики. - М.: Медицина, 1996.- С. 17-18.
32. Курыгин А.А. Неотложная хирургическая гастроэнтерология / А.А.Курыгин, Ю.М.Стойко, С.Ф.Багненко. - Спб.: Питер, 2001. - 568 с.
33. Лизько Н.Н. Микрoэкологические аспекты космических полётов / Н.Н.Лизько // Вестник РАМН.- 1996.- № 8. - С. 31-34.
34. Лиходед В.Г. Антиэндоксиновый иммунитет в регуляции численности эшерихиозной микрофлоры кишечника / В.Г.Лиходед, В.М.Бондаренко. - М.: Медицина, 2006 – 216 с.
35. Лобачева Г.В. Факторы риска развития ранних осложнений и их коррекция у больных после операций на открытом сердце: автореф. дис.... д-ра мед. наук / Г.В.Лобачева. – Москва, 2000.- 39 с.
36. Лобачева Г.В. Принципы лечения послеоперационной боли после радиохирургических вмешательств / Г.В.Лобачева, А.В.Харькин, Х.Н.Махмудов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН сердечно-сосудистые заболевания. - 2006. - № 5. - С. 65-80.
37. Лобзин Ю.В. Дисбактериоз, или полезны ли антибиотики. Ю.В.Лобзин, С.М.Захаренко, К.П.Плотников. - Спб.: СпецЛит, 2002. - 190 с.
38. Лыкова Е.А. Дисбактериоз кишечника на фоне антибактериальной терапии и перспективы лечения пробиотиками, устойчивыми к антибиотикам / Е.А.Лыкова // Антибиотики и химиотерапия. - 2001.- Т.46, № 3. - С. 21-25.
39. Мазанкова Л.Н. Этиологическая структура смешанных кишечных инфекций у детей на современном этапе / Л.Н.Мазанкова [и др.] // Материалы юбилейной всероссийской научно-практической конференции. - Спб.: Питер, 2007.- С. 63.

40. Малов В.А. Антибиотико-ассоциированные колиты: современное состояние проблемы / В.А.Малов, Ю.В.Несвижский, А.Б.Лиенко // Инфекционные болезни на рубеже XXI века. - 2000. - № 1. - С. 80.
41. Мальцева Н.Н. Сравнительная характеристика иммуномодулирующей активности различных штаммов *Lfctobacillus acidophius* / Н.Н.Мальцева, В.В.Смеянов, В.А.Боссарт // ЖМЭИ. - 1993. - № 3. - С. 81-84.
42. Маркова Т.П. Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии / Т.П.Маркова, Л.В.Лусс, Н.В.Хорошилова. -М.: 2-ая типография ФУ МБиЭП МЗ РФ, 2003. - 158 с.
43. Матвеев С.А. Состояние микроцитарного гемостаза и его коррекция при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения: автореф. дис.... канд. мед. наук / С.А.Матвеев. - Москва, 2003. - 23 с.
44. Мечников И.И. - Этюды о природе человека 5-е изд. / И.И.Мечников. – М.: АН СССР, 1961. - 290 с.
45. Мироненко В.А. Операции с искусственным кровообращением после закрытой митральной комиссуротомии / В.А.Мироненко [и др.] // Тезисы докладов ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии А.Н. Бакулева. – 1997. - № 2. - С. 58-60.
46. Мохаммад Н.Х. Лабораторный контроль системного воспалительного ответа при оптимизации условий искусственного кровообращения: автореф. дис.... канд. мед. наук / Н.Х.Мохаммад. - Москва, 2007. - 23 с.
47. Министерство здравоохранения и социального развития. Смертность от ишемической болезни сердца в Российской Федерации // Журн. Здравоохранение. - 2008. - № 7. - С. 13-15.
48. Митрохин С.Д. Современная система мониторинга за микробной экологией кишечника человека / С.Д.Митрохин // Практикующий врач. - 1998. - № 13. - С. 42-43.

49. Назаров И.П. - Анестезиология и реаниматология / И.П. Назаров. - Красноярск.: Флат, 2005. - 484 с.
50. Нечаев Э.А. Дренирование тонкой кишки при перитоните и кишечной непроходимости / Э.А.Нечаев, А.А.Курыгин, М.Д.Ханевич. - СПб.: Росмедполис, 1993. - 240 с.
51. Оганов Р.Г. - Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации / Р.Г. Оганов - М.: МЕДИ Экспо, 2009. - 389 с.
52. Орехова К.В. - Инфекционные заболевания детей и экология человека / К.В.Орехов. - Ставрополь.: СКИ, 1999. - 140 с.
53. Отраслевой стандарт. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». ОСТ 91500.11.0004-2003. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003.
54. Парфёнов А.И. Микробная флора кишечника и дисбактериоз / А.И.Парфёнов // Русский медицинский журнал. - 1998. - № 18.- С. 1170-1173.
55. Парфёнов А.И. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит / А.И.Парфёнов, И.Н.Ручкина, Г.А.Осипов // Consilium Medicum. - 2002. - Т. 4, № 6. - С. 24-25.
56. Парфёнов А.И. – Энтерология / А.И. Парфёнов. - М.: Триада, 2002.- 724 с.
57. Петров В.П. Кишечная непроходимость / В.П.Петров, И.А.Ерьюхин. - М.: Медицина, 1989. - 285 с.
58. Петровская В.Г. Микрофлора человека в норме и патологии / В.Г.Петровская, О.П.Марко. - М.: Медицина, 1976. - 221 с.
59. Пинегин Б.В. Дисбактериозы кишечника / Пинегин Б.В., Мальцев В.Н., Коршунов В.М. - М.: Медицина, 1984. - 225 с.
60. Покровский В.И. Человек и микроорганизмы. Здоровье и болезнь / В.И.Покровский // Вестник РАМН. - 2000. - № 11. - С. 3-7.

61. Попова Т.С. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях / Т.С.Попова, А.Е.Шестопапов, Т.Ш.Тамазашвили. - М.: М-Вести, 2002. - 320 с.
62. Попова Т.С. Нутрицевтики и пробиотики в лечении синдрома кишечной недостаточности и нормализации микробиоценоза кишечника / Т.С.Попова, Л.У.Шрамко, Л.Ф.Порядков // Клиническая медицина. - 2001. - Т. 79, № 4. - С. 4-9.
63. Реброва Р.Н. - Грибы рода *Candida* при заболеваниях негрибковой этиологии / Реброва Р.Н. - М.: Медицина, 1989. - 128 с.
64. Рябчук П.З. Нарушения микробиоценоза у детей. Адекватная корригирующая терапия / П.З.Рябчук, В.А.Александрова. - СПб.: Питер, 2004. - 36 с.
65. Савостьянова О.В. Микробиоценоз кишечника и его коррекция у травматолого-ортопедических пациентов в гнойно-септическими осложнениями: автореф. дисс.... канд. биол. наук / О.В.Савостьянова. - Москва, 2006. - 22 с.
66. Сираева А.С. Состояние колонизационной резистентности толстой кишки в динамике лечения больных хроническим панкреатитом: автореф. дис.... канд. мед. наук / А.С.Сираева. - Москва, 2008. - 25 с.
67. Соколова О.В. Факторы, определяющие возникновение осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / О.В.Соколова // Вестник Национального медико-хирургического Центра им Н.И. Пирогова. - 2012. - Т. 7, № 1. - С. 120-125.
68. Стебнева С.А. Секреторный иммуноглобулин А - показатель нарушений кишечной микрофлоры: автореф. дис.... канд. мед. наук / С.А.Стебнева. - Москва, 1999. - 25 с.
69. Терновская Л.Н. Пробиотические микроорганизмы – современное состояние вопроса и перспективы использования / Л.Н.Терновская,



- А.В.Алешукина, В.Патрушева // Материалы международной научно-практической конференции памяти Г.И. Гончаровой. – М., 2002. - С. 29.
70. Уголев А.М. - Теория адекватного питания и трофология / А.М. Уголев - СПб.: Наука, 1991. - 272 с.
71. Флейс Д. - Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций / Д. Флейс. - М.: Финансы и статистика, 1989. - 319 с.
72. Халифян А.А. - Современные статистические методы медицинских исследований / А.А. Халифян. - М.: Изд. ЛКИ, 2008. – 320 с.
73. Шевченко Ю.Л. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии / Ю.Л. Шевченко, Ю.И.Гороховатский, О.А.Азизова. - М.: Изд. РАЕН. - 2009. - 273 с.
74. Шевченко Ю.Л. Динамика белков гранулоцитов при операции в условиях искусственного кровообращения / Ю.Л. Шевченко, М.Г.Лукава, Ю.Г.Матвеев // Биосовместимость. - 1993. - № 1 - С. 19-31.
75. Шевченко Ю.Л. Факторы риска возникновения ишемических осложнений при коронарном шунтировании / Ю.Л. Шевченко, Л.В. Попов, П.А.Федотов // Бюлл. НЦССХ им. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2010. - Т.11.- № 6 – 58 с.
76. Специфические белки гранулоцитов при искусственном кровообращении и экстракорпоральном очищении крови: дисс.... д-ра мед. наук / Ю.Л. Шевченко. - Москва, 1991.- С. 151-165.
77. Шевченко Ю.Л. Молекулярные и клеточные механизмы развития осложнений после искусственного кровообращения и пути их коррекции / Ю.Л. Шевченко, М.Ш.Хубутя, А.В.Чернова // Трансплантология и искусственные органы. - 1996.-Т. 3, № 4. - С. 49-55.
78. Шевченко Ю.Л. Клиническое значение анализа специфических белков / Ю.Л. Шевченко, А.В.Чернова, Г.В.Чиликина // Клиническая лабораторная диагностика. - 1999. - № 9. - С. 32-33.

79. Шевченко Ю.Л. Системный воспалительный ответ при операции в условиях искусственного кровообращения: СРВ, церулоплазмин и пентаглобин у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования / Ю.Л. Шевченко, Д.В.Шумаков, Е.С.Киладзе // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2001. - Т. 1.- С. 26-31.
80. Шендеров Б.А. Функциональное питание и пробиотики: микробиологические аспекты / Б.А.Шендеров М.А.Манвелова. - М.: Медицина, 1997. - 226 с.
81. Шендеров Б.А. - Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б.А.Шендеров - М.: Грант, 2001. - 288 с.
82. Шептулин В.Т. - Синдром диареи / В.Т.Шептулин. - М.: Гэотар, 2000. - 136 с.
83. Шульпекова Ю.О. Антибиотико-ассоциированная диарея / Ю.О. Шульпекова // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т. 11, № 5. - С. 46-47.
84. Шумаков Д.В. Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения у больных ИБС / Д.В. Шумаков, И.М.Кузьмина, Е.С.Киладзе // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2006, № 1.- С. 20-24.
85. Черешнев В.А. Причины и последствия разрушения природной экологической системы «макроорганизм — эндосимбионтные бактерии», выработанной в процессе эволюции и естественного отбора / В.А.Черешнев, Я.С.Циммерман, А.А.Морова // Клиническая медицина. - 2001. - № 9. - С. 4-8.
86. Alexander J.W. The process of microbial translocation / J.W.Alexander, S.T.Boyce, G.F.Babcock // Ann. Surg. - 1990. - Vol. 212. - P. 496-510.
87. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: 2005 update // [www.americanheart.org](http://www.americanheart.org). – 2005.

88. Backhed F. Obesity alters gut microbial ecology / F.Backhed, R.E.Ley, P.J.Turnbaugh // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 2005. –Vol. 102 (31). - P. 11070-11075.
89. Barclay G.R. Antibodies to endotoxin in health and disease / G.R.Barclay // Rev. Med. Microbiol. - 1990. - Vol. 1. - P. 133-142.
90. Baue A.E. The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardiothoracic patients / A.E.Baue // Ann. Thorac. Surg. - 1993. - Vol. 55. - P. 822-829.
91. Bengmark S. Immunonutrition: role of biosurfactants, fiber and probiotic bacteria / S.Bengmark // Nutrition. - 1998. - Vol. 14, № 7. - P. 585-594.
92. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract / R.D.Berg // Trends Microbiol. – 1995. - Vol. 3. - P. 149-154.
93. Boeken U. The influence of extracorporeal circulation and inflammatory responses such a SIRS and sepsis on secretion of procalcitonin (PCT) / U.Boeken, P.Feindt, E.Mohan // J. Clin. Basic. Cardiol. - 1999. - Vol. 2. - P. 225-227.
94. Braun J. Barrier function of the gut and multiple organ dysfunction after cardiac surgery / J.Braun, S.Buhner, M.Kastrup // J. Int. Med. Res. - 2007. - Vol. 35. - P. 72-83.
95. Butler J. Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosisfactor / J.Butler, D.Parker, R.Pillai // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1993. - Vol. 105, № 1. - P.25-30.
96. Christensen H.R. Lactobacilli differently modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells / H.R.Christensen Frokaidler H., Pestska J.J. // J. Immunol. - 2002. - Vol. 168, № 1. - P. 171-178.
97. Coeffier M. The role of glutamine in intensive care unit patients: mechanisms of action and clinical outcome / M.Coeffier, P.Dechelotte // Am. J.Crit. Care. - 2008. - Vol. 24. - P. 190-197.

98. Coffman R. Multiple pathways for the initiation of T helper-2 (Th 2) responses / R.Coffman // JEM. - 1997. - Vol. 185, № 3. - P. 373-376.
99. Colman R.W. Platelet and neutrophil activation in cardiopulmonary bypass / R.W. Colman // Ann. Thorac. Surg. - 1990. - Vol. 49. - P. 32-34.
100. Clements W. Conclusive evidence for endotoxaemia in biliary obstruction / W.Clements, M.Halliday, P.Erwin // Gut. - 1993. - Vol. 34. - P. 56-58.
101. Danner R.L. Endotoxemia in human septic shock / R.L.Danner, R.J.Elin, J.M.Hosseini // Chest. - 1991. - Vol. 99. - P. 169-175.
102. De Simone C. Effect of Bifidobacterium bifidum and Lactobacillus acidophilus on gut mucosa and peripheral blood lymphocytes / De Simone C., A.Ciardi, A.Grassi // Immunopharmacol. Immunotoxicol. - 1992. - Vol. 14, № 1.- P. 331-340.
103. Dolan S. Temporal relationship between anti-endotoxin antibodies and circulating TNF in an animal model of pancreatitis / S. Dolan, P. Erwin, G. Mc Cluggage // Gastroenterol.- 1993.- Vol. 76. - P. 45-48.
104. Elmer G.W. Biotherapeutic agents and infection diseases / G. W. Elmer, L.W. Mc Farland, C.M. Surawicz. - Totowa, NJ: Human Press, 1999. - 316 p.
105. Eugene W. Effects of decreased preoperative endotoxin core antibody levels on long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery / W.Eugene F.Mark, H.Lawrence // Arch. Surg. - 2006. - Vol. 141. - P. 637-641.
106. Fei J. Endotelin-1 and smooth muscle cells: induction of jun amino-terminal kinase through an oxygen radical-sensitive mechanism / J.Fei, C.Viedt, U.Soto // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. - 2000. - Vol. 20, № 5. - P. 44.
107. Finegold S.M. Therapeutic implications of bacteriologic findings in mixed aerobic-anaerobic infections / S.M.Finegold, H.M.Wexler // Antimicrob. Agents Chemother. - 1988. - Vol. 32. - P. 611-616.
108. Finn A. IL-8 release and neutrophil degranulation after paediatric cardiopulmonary bypass / A.Finn, S.Naik, N.Klein // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1993. - Vol. 105, № 2. - P. 234-241.

109. Franczek S.P. A survey of potential virulence factors in clinical and environmental isolates of *S.marcescens* / S.P.Franczek, R.P.Williams, S.I.Hull // J.Med.Microb. - 1986. - Vol. 22.- P. 151-156.
110. Fukumoto S. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats / S.Fukumoto // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. - 2003. - Vol. 284, № 5.-P. 1269-1276.
111. Gerard J. M., Johnstone D. R., Wilfred J., Swyer et al. Evaluation of mimcsys phosphorylcholine (PC) - coated oxygenators during cardiopulmonary bypass in adults / J. M.Gerard, D.R.Johnstone, J.Wilfred // The Journal of American of Extra Corporeal Technology. - 2003. - Vol. 35. - P. 6-12.
112. Gibson G.R. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics / G.R.Gibson, M.B.Roberfroid // J. Nutr. - 1995. - Vol. 123. - P. 1401-1412.
113. Gill H.S. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019/ H.S.Gill, K.J.Rutherford, M.L.Cross // Am. J. Clin. Nutr. - 2001. - Vol 74, № 6. - P. 833-839.
114. Gill H.S. Enhancement of natural and acquired immunity by *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), *Lactobacillus acidophilus* (HN017) and *Bifidobacterium lactis* (HN019) / H.S.Gill, K.J.Rutherford, J.Prasad // Br. J. Nutr. - 2000. - Vol. 83, № 2. - P. 167-176.
115. Gourlay T., Asimakopoulos G., Taylor K. Leukocyte biology and pathogenicity in cardiac surgery and cardiology / T.Gourlay, G.Asimakopoulos, K.Taylor // Basel Karger. - 2002. - Vol. 17. - P. 1-12.
116. Gunaydm S. Clinical significance of coated extracorporeal circuits: a review of novel technologies / S.Gunaydm // Perfusion. - 2004. - Vol. 19. - P. 33-41.
117. Halliday M.I. Colonic ischaemia and systemic inflammatory responses in elective abdominal aortic aneurysm repair / M.I.Halliday, C.V.Soong, G.R.Barclay // J. Endotox. Res. - 1994. - Vol. 28. - P. 31-34.

118. Hamilton-Davies C. Relationship between preoperative endotoxin immune status, gut perfusion, and outcome from cardiac valve replacement surgery / C.Hamilton-Davies, G.Barclay, R.Cardigan // *Chest*. - 1997. - Vol. 112. - P. 1189-1196.
119. Hamilton-Davies C. Relationship between endotoxin immune status and outcome from cardiac valve surgery / C.Hamilton-Davies, G.R.Barclay, S.J.Machin // *Vox Sang*. – Vol. 71. – P. 165-169.
120. Hammermeister K. Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery / K. Hammermeister, C.Burchfiel, R.Johnson // *Circulation*. - 1990 - Vol. 82. - P. 380-389.
121. Harty D.W. Pathogenic potential of lactobacilli / D.W.Harty, H.S.Oakey, M.Patrikakis // *J. F.Microbiol*. - 1994. - Vol. 24. - P. 179-189.
122. He F. Stimulation of the secretion of pro-inflammatory cytokines by Bifidobacterium strains / F. He, H.Morita, A.C.Ouwehand // *Microbiol. Immunol*. - 2002. - Vol. 46, № 11. - P. 781-785.
123. Henderson B. Bacterial modulins: a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis / B. Henderson S. Poole // *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. - 1996. - Vol. 60, № 2. - P. 316-341.
124. Hentges D.J. Intestinal microflora in health and disease / D.J. Hentges. - N.Y., 1983. - 230 p.
125. Herias M.V. Immunomodulatory effect of Lactobacillus colonising the intestine of gnotobiotic rats / M.V.Herias, C.Hessle, E.Telemo // *Clin. Exp. Immunol*. - 1999. - Vol. 116, № 2. - P. 283-290.
126. Herline A.J. Acute pancreatitis after cardiac transplantation and other cardiac procedure, case-control analysis in 24631 patients / A.J.Herline, C.W.Pinson, J.K.Wright // *Am. Surg*. - 1999. - Vol. 65, № 9. - P. 819-925.
127. Hessle C. Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators / C.Hessle, L.A.Hanson, A.E.Wold // *Clin. Exp. Immunol*. - 1999. - Vol.116. - P. 276-282.

128. Hill M.G. Microbial metabolism in the digestive tract / M.G. Hill. - N.Y., 1983. - 49 p.
129. Hotzheimer R.L. IL-6 and TNF- $\alpha$  release in association with neutrophil activation after cardiopulmonary bypass surgery / R.L.Hotzheimer, R.G.Molloy, H.Gorlach // *Infection*. - 1994. - Vol. 22. - P. 37-42.
130. Isolauri E. Probiotics in the management of atopic eczema / E.Isolauri, T.Arvola, Y.Sutas // *Clin. Exp. Allergy*. - 2000. - Vol. 30, № 11. - P. 1604-1610.
131. Isolauri E. Probiotics on-going research on atopic individuals / E.Isolauri, K.Laiho, U.Hoppu // *Br. J. Nutr.* - 2002. - Vol. 88, № 1. - P. 19-27.
132. Isolauri E. Probiotics: effects on immunity / E.Isolauri, Y.Sutas, P.Kankanpa // *Americ. J. Clin. Nutr.* - 2001. - Vol. 73, № 2. - P. 444-450.
133. Kelly D., Wischmeyer P.E. Role of L-glutamine in critical illness: new insights / D.Kelly, P.E.Wischmeyer // *Curr. Opin. Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 21. - P. 153-158.
134. Kennedy R.J. Probiotics and dairy lactobacilli on mouse lymphocyte proliferation / R.J.Kennedy, S.J.Kirk, K.R.Gardiner // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* - 1999. - Vol. 26, № 2. - P. 131-135.
135. Kirjavainen P.V. The effect of orally administered viable probiotic and dairy lactobacilli on mouse lymphocyte proliferation / P.V.Kirjavainen, H.S.Nesami, S.I.Salminen // *Fens. Immunol. Med. Microbiol.* - 1999. - Vol. 26, № 2. - P. 131-135.
136. Kirklin J.K. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass / J.K.Kirklin, S.Westaby, E.H.Blackstone // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1983 - Vol. 86. - P. 845-857.
137. Krasnik L. Routine clinical laboratory tests correspond to increased serum levels of 3-hydroxy fatty acids, markers of endotoxins, in cardiosurgery patients / L.Krasnik, B.Sponsar, M.Walczak // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* - 2006. - Vol. 54. - P. 55-60.

138. Lesbros-Pantoflicova D. Helicobacter pylori and probiotics / D. Lesbros-Pantoflicova // J. Nutr. – 2007. - Vol. 137, № 12. - P. 812-818.
139. Luca R. Increased angiostatin levels in bronchoalveolar lavage fluids from ARDS patients and from human volunteers after lung instillation of Endotoxin / R.Luca, H.Lijnen, A.Suffredini // Thromb. Haemost. - 2002. - Vol. 87. - P. 966-971.
140. Mach T. Clinical usefulness of probiotics in inflammatory bowel diseases / T. Mach // J. Physiol. Pharmacol. - 2006. - Vol. 57, № 19. - P. 23-33.
141. Marteau P.R. Protection from gastrointestinal disease with the use of probiotics / P.R.Marteau // Am. J. Clin. Nutr. - 2001. - Vol. 73, № 1. - P. 430- 436.
142. Matsuzaki T., Chin J. Modulating immune response with probiotic bacteria / T.Matsuzaki, J.Chin // Immunol. Cell. Biol. - 2000. - Vol. 78, № 1. - P. 670-673.
143. Mazzucotelli J.P. Postoperative infections after heart surgery under extracorporeal circulation / J.P.Mazzucotelli, C.Benkelfat, J.P.Saal // Arch. Mai. Coeur. Vaiss. - 1999. - Vol. 92, № 12. - P. 1719-1726.
144. McFarland L.V. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea / L.V. McFarland // Dig. Dis. - 1998. - Vol. 16. - P. 292-307.
145. Moat N. Humoral and cellular activation in a simulated extracorporeal circuit / N.Moat, N.Rebuck, D.Shore // Ann. Thorac. Surg. - 1993. - Vol. 56. - P. 1509-1514.
146. Monteleone I., Vavassori P., Biancone L. et al. Immunoregulation in the gut: success and failures in human disease / I.Monteleone, P.Vavassori, L.Biancone // Gut. - 2002. - Vol. 50. - P. 60-64.
147. Mori H. Does the reduced form of neopterin serve as an antioxidant / H.Mori, T.Arai, K.Mort // Biochem. Mol. Biol. Int. - 1996. - Vol. 40, № 4. - P. 799-806.
148. Muller-Alouf H. Comparative cytokine inducing pattern of lactic acid bacteria used for mucosal vaccine development / H.Muller-Alouf, C.Gragette, D.Goundcourt // Immunol. Letters. - 1999.-Vol. 69, № 1. - P. 32-34.



149. Mutlu G.M. GI complications in patients receiving mechanical ventilation / G.M.Mutlu, E.A.Mutlu, P.Factor // Chest. - 2001. - Vol. 119. - P. 1222-1241.
150. Mythen M.G. The role of endotoxin immunity, neutrophil degranulation and contact activation in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction / M.G.Mythen, G.R.Barclay, G.Purdy // Blood. Coagul. Fibrinolysis. - 1993. - Vol. 4. - P. 999-1005.
151. Neilly P. Endotoxin-core antibody concentrations reflect chronic endotoxin exposure in experimental colitis / P.Neilly, P.Erwin, N.Anderson // Gastroenterol. -1993. - Vol. 75. - P. 43-45.
152. Neiman G. Systemic inflammation induced by cardiopulmonary bypass: a review of pathogenesis and treatment / G.Neiman, B.Serales, D.Camy // J. Extracorpor. Techno. - 1999. - Vol. 31. - P. 202-210.
153. O'Grady N. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections / N.O'Grady, M.Alexander, E.P.Dellinger, J.Gerberdin // American Journal of Infection Control. - 2002. - Vol. 30. - P. 476-489.
154. O'Grady N. Local inflammatory responses following bronchial endotoxin instillation in humans / N. O'Grady, H.Preas, J.Pugin // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. - 2001. - Vol. 163. - P. 1591-1598.
155. Ohri S.K. Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability / S.K.Ohri, I.Bjarnason, V.Pathi // Ann. Thorac. Surg. - 1993. - Vol. 55. - P. 1080-1086.
156. Pankowsky D.A. Morphologic characteristics of adsorbed human plasma proteins on vascular grafts and biomaterials / D.A.Pankowsky, N.P.Ziats, N.S.Topham // J. Vasc. Surg. - 1990. - Vol. 2. - P. 599-606.
157. Penders J. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders / J.Penders, E.E.Strobberingh, P.A.Brandt. // Allergy. - 2007. - Vol. 62, № 11. - P. 1223-1236.

158. Perdigon G. Lactic acidobacteria and their effect on the immune system / G.Perdigon, R.Fuller, R.Raya // *Curr. Issus. Intest. Microbiol.* - 2001. - Vol. 2, № 1. - P. 27-42.
159. Pereira D.I. Effects of consumptions of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans / D.I.Pereira, G.R.Gibson // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* - 2002. - Vol. 37, № 4. - P. 259-281.
160. Perugini R.A. Gastrointestinal complications following cardiac surgery. An analysis of 1477 cardiac surgery patients / R.A.Perugini, R.K.Orr, D.Porter // *Arch. Surg.* - 1997. - Vol. 132. - P. 352-357.
161. Pfister A. Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass / A.Pfister, M.S.Zaki, J.M.Garcia // *Ann. Thorac. Surg.* - 1992. - Vol. 54. - P. 1085-1092.
162. Rasic J.L. Bifidobacteria and their role / J.L.Rasic, J.A.Kurman. – Basel.: Birkhanser Verlag, 1982. – 158 p.
163. Roediger W. Metabolic induction of experimental ulcerative colitis by inhibition of fatty acid oxidation / W.Roediger // *Br. J. Exp. Pathology* - 1986. - Vol. 67. - P. 773-782.
164. Roitman E.V. The role hemocoagulation and bold reology diacorders in the development of circulatory hypoxia in patients operated under artificial blood circulation / E.V.Roitman, C.C.Demjentjeva // *Hyp. Medical. J.* - 1996. - P. 52-57.
165. Rothenburger M. The impact of anti-endotoxin core anti bodies on endotoxin and cytokine release and ventilation time after cardiac surgery / M.Rothenburger, R.Soeparwata, M.Deng // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 38. - P. 124-130.
166. Sack F.U. Extracorporeal circulation induced microvascular perfusion injury of the small bowel / F.U.Sack, R.Dollner, B.Reidenbach // *Eur. Surg. Res.* - 2002. - Vol. 34, № 6. - P. 418-424.
167. Salminen S. Gut flora in normal and disodered states / S.Salminen, E.Isolauri T.Onella // *Chemotherapy.* - 1995. - Vol. 41, № 1. - P. 5-15.

168. Simic O. Incidence and prognosis of abdominal complication after cardiopulmonary bypass / O.Simic, S.Strathausen, W.Hess // *Cardiovasc. Surg.* - 1999. - Vol. 7. - P. 419-424.
169. Sinclair B. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability / B.Sinclair, P.L.Haslan, G.J.Quinlan // *Chest.* -1995. - Vol. 108. - P. 718-724.
170. Stechmiller J. Gut dysfunction in critically ill patients / J.Stechmiller, D.Treloar, N.Allen // *Am. J. Crit. Care.* - 1997. - Vol. 6. - P. 204-209.
171. Sudo N. An oral introduction of intestinal bacteria prevents the development of long-term Th2-scewed immunological memory induced by neonatal antibiotic treatment in mice / N.Sudo, X.Yu, Y.Aiba // *Clin. Exp. Allergy.* - 2002. - Vol. 32, № 7. - P. 1112-1116.
172. Suffredini A. The cardiovascular response of normal humans to the administration of Endotoxin / A.Suffredini, R.Fromm, M.Parker // *N. Engl. J. Med.* - 1989. - Vol. 321. - P. 280-287.
173. Swank G.M Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes / G.M.Swank, E.A.Deitch // *World. J. Surg.* - 1996.- Vol. 20. - P. 411-417.
174. Tanaka R. Effect of administration *Bifidobacterium breve* on the human fecal flora / R.Tanaka, H.Takayama, M.Morotomi // *Bifidobacteria microflora.* -1983. - Vol. 2. - P. 17-24.
175. Torre-Amione G. Decreased expression of TNF-alpha in failing human myocardium after mechanical circulatory support: a potential mechanism for cardiac recovery / G.Torre-Amione, S.J.Stetson, K.A.Youker // *Circulation.* - 1999. - Vol. 100. - P. 1189-1193.
176. Van der Waaij D. Evidence of immunoregulation of the composition of intestinal microflora and its practical consequences / D.Van der Waaij // *Eur. J. Clin. Microbiol.* - 1988. - Vol. 7, № 1. - P. 10-106.

177. Van der Waaij D. Colonisation Resistance of the digestive tract: an important first barrier of defense to opportunistic infections in man and animals / D.Van der Waaij // *J. Clin. Microbiol.* - 1996. - Vol. 5- P. 45-47.
178. Van Oeveren W. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass. A prospective study of bubble versus membrane oxygenation / W. Van Oeveren, M.D. Kazatchkine, B.Descamps // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1985. - Vol. 89. - P. 888-899.
179. Vitini E. Gut mucosal immunostimulation by lactic acid bacteria / E.Vitini, S.Alvarez, M.Molina // *Biocell.* - 2000.-Vol. 24, № 3. - P. 223-232.
180. Wischmeyer P.E. Glutamine: role in gut protection in critical illness / P.E. Wischmeyer // *Curr. Opin. Gastroenterol.* - 1998. - Vol. 15. - P. 53-57.
181. Wischmeyer P.E. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials / P.E.Wischmeyer // *Curr. Opin. Gastroenterol.* - 2008. - Vol. 24. - P. 190-197.
182. Wistrom J. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study / J.Wistrom, S.R.Norrby, E.B.Myhre // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2001. -Vol. 47. - P. 43-50.
183. World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. - Geneva.: WHO press, 2007. - 31 p.
184. Xu J. A genomic view of the human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis / J. Xu // *Science.* - 2003. - Vol. 299. - P. 2074-2076.
185. Yasui H. Immunomodulatory action of lactic acid bacteria / H.Yasui, K.Shida, T.Matsuzaki // *Antonie van Leeuwenboek.* - 1999. - Vol. 76, № 1.- P. 383-389.
186. Yoshida K. Gastrointestinal complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting / K.Yoshida, M.Matsumoto, T.Sugita // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2005. - Vol. 11, № 1. - P. 25-28.
187. Zacharis A. Predictors of gastrointestinal complication in cardiac surgery / A.Zacharis, T.A.Schwann, G.L.Parenteau // *Tex. Heart. Inst. J.* - 2000. -Vol. 27. - P. 33-99.

