

На правах рукописи

ФЕДОРОВА

Наталья Игоревна

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

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2014

Диссертационная работа выполнена в ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук **Кранин Дмитрий Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

**Мироненко Владимир Александрович**, доктор медицинских наук, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева, заведующий отделением реконструктивной хирургии и корня аорты;

**Чарчян Эдуард Рафаэлович**, доктор медицинских наук, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского, заведующий отделением хирургии аорты и ее ветвей.

**Ведущая организация:** ФГКУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны РФ.

Защита диссертации состоится «19» июня 2014 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.123.01 при ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. (105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова» Минздрава России (105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 65) и на сайте [www.pirogov-center.ru](http://www.pirogov-center.ru).

Автореферат разослан « 19 » апреля 2014 г.

Учёный секретарь совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук доктор медицинских наук, профессор

**С.А. Матвеев**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (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 аортокоронарного шунтирования (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 искусственного кровообращения (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 желудочно-кишечного тракта (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.

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 исследования.

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 пред- и послеоперационном периодах реваскуляризации миокарда.

Практическая значимость исследования. Выявлена высокая частота дисбактериоза кишечника у больных ИБС, выявлены предикторы развития дисбиотических нарушений в пред- и в 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 машинописного 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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** 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%). Распределение больных по видам выполненных операций представлено в таблице 1.

Таблица 1

## Типы оперативных вмешательств

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)		Итого (n=70)	
	абс	%	абс	%	абс.	%	абс	%	абс.	%	абс.	%	абс	%
АКШ	4	19	2	12	6	16	1	5	-		1	3	7	10
МКШ	2	10	14	88	16	43	1	5	12	86	13	39	29	41
АКШ+МКШ	15	72	-	-	15	41	17	90	2	14	19	58	34	49

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%. Зависимость частоты развития дисбактериоза кишечника от показателей ФВ представлена в таблице 2.

## Зависимость частоты развития дисбактериоза кишечника от ФВ

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

Примечание: \* $p < 0,05$

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 Pa подгруппе у 28% пациентов в позднем послеоперационном периоде регистрировался дисбактериоз кишечника, но у всех больных была выявлена тенденция к восстановлению нормобиоценоза. В подгруппе Pb 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. Характеристика операционного периода представлена в таблице 3.

Характеристика операционного периода

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

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* (таблица 4).

Таблица 4

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	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

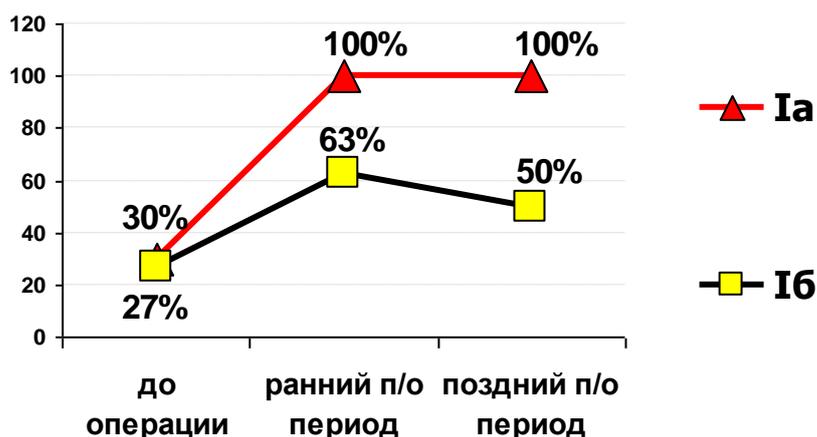
Таким образом, операции, проведенные в условиях ИК, приводят к значительному дисбалансу микробиоты в раннем послеоперационном периоде. В Ia подгруппе в раннем послеоперационном периоде

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 Iб 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 Iб 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 1.

Рисунок 1

Микробиологические нарушения кишечника в подгруппах Ia, I б 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 (таблица 5).

Таблица 5

## Микробиологические нарушения кишечника во II группе

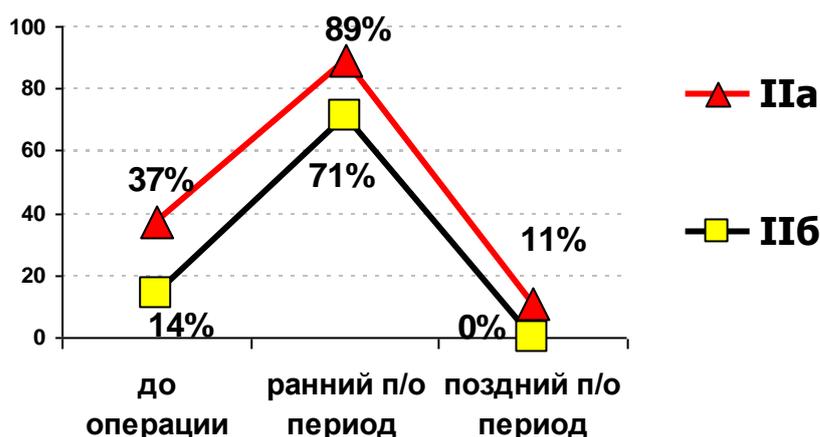
Наименование микроорганизма	Среднее содержание микроорганизма, КОЕ/г					
	перед операцией		послеоперационный период			
	Па	Пб	ранний		поздний	
	Па	Пб	Па	Пб	Па	Пб
<i>Bifidobacterium spp.</i>	$10^8$	$10^8$	<b><math>10^{7*}</math></b>	<b><math>10^{7*}</math></b>	$10^{9*}$	$10^{9*}$
<i>Lactobacillus spp.</i>	$10^7$	$10^7$	<b><math>10^{5*}</math></b>	<b><math>10^{6*}</math></b>	$10^{7*}$	$10^{7*}$
<i>E.coli</i> типичные	$10^7$	$10^7$	<b><math>10^{6*}</math></b>	$10^7$	$10^7$	$10^7$
<i>E.coli</i> гемолитич.	0	0	<b>0,5</b>	<b>0,3</b>	<b>0,1</b>	0
<i>Kl. pneumoniae</i>	$10^3$	$10^3$	$10^3$	$10^3$	$10^3$	$10^3$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$
<i>Enterococcus spp</i>	$10^7$	$10^7$	$10^7$	$10^7$	$10^7$	$10^7$
<i>Clostridium spp.</i>	$10^4$	$10^3$	$10^3$	$10^3$	$10^3$	$10^3$
<i>Candida spp.</i>	$10^3$	$10^3$	$10^3$	$10^3$	$10^3$	$10^3$

Примечание: \* $p < 0,05$

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 2.

Рисунок 2

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 (таблица 6).

Клинические проявления дисбактериоза кишечника  
в раннем послеоперационном периоде

Симптомы	I группа		II группа	
	Ia	Iб	IIa	IIб
Боль	38%*	13%	16%*	-
Тошнота	29%*	13%	16%*	-
Вздутие	38%*	13%	16%*	-
Отрыжка	24%*	13%	5%*	-
Изменения консистенции стула	86%*	39%	21%	14%
Жидкий стул	38%*	13%	16%*	14%
Запор	19%*	13%	5%*	-
Чередование запоров с жидким стулом	29%*	13%	-	-

Примечание: \* $p < 0,05$

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 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 7.

Таблица 7

## Послеоперационные осложнения у больных обеих групп

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

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 8.

Таблица 8

## 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

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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### **А. В изданиях, рекомендованных ВАК:**

1. Кранин Д.Л. Изменения микробиоценоза кишечника у пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию в условиях искусственного кровообращения / Д.Л.Кранин, С.П.Казаков, Н.И.Федорова, Д.А.Назаров // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2012. - Т. 7, №3. - С. 129-133.
2. Лыков Р.А. Хирургическое лечение пациентов с постинфарктными аневризмами, осложненными тромбозом / Р.А.Лыков, Д.Л.Кранин, К.С.Замский, Н.И.Федорова, А.А.Михеев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2013. - Т. 8, №2. - С. 136-139.
3. Кранин Д.Л. Хирургическое лечение гигантской постинфарктной аневризмы левого желудочка сердца, осложненной тромбозом полости аневризмы и интраоперационной тромбоемболией бифуркации аорты / Д.Л.Кранин, К.С.Замский, Р.А.Лыков, Д.А.Назаров, Н.И.Федорова И.Б.Великян // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2013. -Т. 8, №2. - С. 7-9.
4. Диагностика и профилактика дисбактериоза кишечника при хирургическом лечении ишемической болезни сердца / Д.Л.Кранин, Н.И.Федорова, С.П.Казаков, Д.А.Назаров // Архивъ внутренней медицины. - 2014. - №1 (14) - С. 34-37.

### **Б. В прочих изданиях:**

5. Метод профилактики послеоперационного дисбактериоза кишечника у больных ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда / Д.Л.Кранин, Н.И.Федорова, С.П.Казаков, Д.А.Назаров, Н.Б.Эсауленко, В.И.Дорофеева, С.Н.Пономарева / Труды Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко. - 2013. - Выпуск 10 - С. 127-130.
6. Кранин Д.Л. Оценка состояния микробиоценоза кишечника у больных

ишемической болезнью сердца, проходящих хирургическое лечение / Д.Л.Кранин, Н.И.Федорова, С.П.Казаков, Д.А.Назаров, Н.Б.Эсауленко, В.И.Дорофеева, С.Н.Пономарева / Труды Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко. - 2013. - Выпуск 10 - С. 130-133.