

ПРОБИОТИКИ В ХИРУРГИИ

В. Привольнев¹, кандидат медицинских наук,

Е. Ушкалова², доктор медицинских наук, профессор

¹Смоленский государственный медицинский университет

²Российский университет дружбы народов, Москва

E-mail: vladislav.privolnev@gmail.com

Представлены данные о потенциальной выгоде для пациента и хирурга от внедрения в клиническую практику пробиотиков при хирургических заболеваниях. Многочисленные исследования продемонстрировали снижение риска инфицирования области хирургического вмешательства, несостоятельности анастомозов, легочных и урологических осложнений при их назначении. Сделана попытка обобщить существующие сведения об этом и дать конкретные рекомендации по выбору пробиотиков, дозировке, кратности и длительности их использования у хирургических пациентов.

Ключевые слова: фармакология, пробиотики, послеоперационные осложнения, подготовка кишечника, инфекции области хирургического вмешательства, несостоятельность анастомоза.

Несмотря на совершенствование хирургических методов лечения и протоколов ведения пациентов в послеоперационном периоде, нозокомиальные инфекции остаются постоянной и частой проблемой, возникающей после операций на органах брюшной полости, по-прежнему повышают уровень летальности, длительность госпитализации и стоимость лечения. Рутинное использование антибиотиков, даже с учетом самых современных рекомендаций, неотвратимо ведет к росту резистентности нозокомиальных штаммов. Повышение частоты послеоперационных бактериальных нозокомиальных инфекций в хирургических стационарах и ассоциированного с ними сепсиса доказано в крупном исследовании, проведенном в США (750 тыс. госпитализаций в течение 20 лет). В 1979 г. сепсис регистрировался с частотой 82,7 случая на 100 тыс. пациентов, а в 2000 г. — уже с частотой 240,4 случая [1]. В другом масштабном исследовании продемонстрировано, что интраабдоминальная инфекция является причиной сепсиса в 85% случаев [2].

Факторы риска такого неблагоприятного исхода операций хорошо известны и относятся к практически некорригируемым в дооперационном периоде. Снизить частоту инфекционных осложнений невозможно, высокий риск ассоциирован с возрастом, мужским полом, наличием сопутствующей патологии, истощением, шоком, повторными и (или) неотложными оперативными вмешательствами [3].

Большинство послеоперационных инфекций вызваны кишечными бактериями. Аэробные микроорганизмы ответственны за интраабдоминальные инфекции в 13% случаев, анаэробные — в 21%, смешанная флора — в 65%. Среди возбудителей инфекций доминируют *Escherichia coli*, *Enterococci*, *Bacteroides fragilis*. Они обнаруживаются соответственно в 51; 30 и 25% случаев [4].

Кишечник человека является средой обитания для 10¹⁴ микроорганизмов. Это больше, чем число клеток организма взрослого человека. Большая часть бактерий локализована в толстой кишке [5]. Кишечная флора выполняет ряд необ-

ходимых нам функций: препятствует колонизации патогенными штаммами, обеспечивает компоненты местного и системного иммунитета, питание энтероцитов и их функции, способствует пищеварению и моторике [6]. При стрессовой ситуации, особенно при операциях на органах брюшной полости, бактерии могут проникать из кишечника в мезентериальные лимфатические узлы, соседние органы и кровотоки [7], чему способствуют сниженная перистальтика, антибиотикотерапия, избыточный рост бактерий в тонкой кишке, прекращение энтерального питания, резекция части кишечника, иммуносупрессия. Доказано, что транслокация бактерий может напрямую вести к инфекционным осложнениям и сепсису [8].

В настоящее время не подвергается сомнению, что пробиотики способны препятствовать развитию таких заболеваний, как некротизирующий энтероколит [9], антибиотикоассоциированная диарея [10], хронические колиты [11], печеночная энцефалопатия [12], стеатогепатоз [13], вагинит [14]. При этом большинство исследований посвящены действию *Lactobacillus* spp. Идея, что определенные бактериальные штаммы могут препятствовать транслокации бактерий из кишечника и снижать риск послеоперационных инфекций, проверена в исследованиях на животных и человеке. Показано, что кишечная микрофлора выигрывает у патогенов в конкуренции за адгезию и инвазию в эпителиальные клетки кишечника [15], способна напрямую негативно влиять на возбудители инфекций, секретируя антимикробные пептиды, например β-дефензин-2 [16]. Собственные кишечные штаммы дополнительно питают энтероциты, продуцируя омега-3-жирные кислоты [17], влияют на экспрессию генов в энтероцитах, повышая их защиту от патогенов. Микроорганизмы кишечника уменьшают концентрацию провоспалительных цитокинов [18] и повышают — противовоспалительных (интерлейкин — ИЛ-10) [19], увеличивают концентрацию IgA в слизистой и активируют макрофаги [20].

Подобного позитивного влияния можно ожидать при введении энтеральным путем пробиотиков. Требуют уточнения лишь вопросы подбора штаммов для оптимизации положительного влияния при разных клинических ситуациях, вопросы выбора концентрации микроорганизмов и длительности лечения.

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В СНИЖЕНИИ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Бактериальные инфекции являются частым осложнением операций на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Несмотря на профилактическое назначение антибиотиков, частота послеоперационных инфекционных осложнений остается на уровне 10–30%. Оперативное вмешательство негативно влияет на кишечную микрофлору, что патофизиологически проявляется воспалением и снижением иммунной функции. Эти факторы повышают вероятность инфекционных осложнений и сепсиса в послеоперационном периоде. Один из путей снижения частоты осложнений — изменение подхода к подготовке пациента к оперативному вмешательству: замена механической подготовки кишки назначением пробиотиков.

Пробиотики — живые микроорганизмы, содержащиеся в адекватных лекарственных формах или продуктах питания. Введенные в достаточном количестве, они способны положительно повлиять на ряд функций организма: стабилизируют кишечный барьер, не допуская энтерогенного инфицирования брюшной полости; стимулируют рост эндотелия

кишечника; стабилизируют секрецию клеток кишечника; ингибируют провоспалительные субстанции, цитокины, ИЛ; стимулируют выработку IgA; подавляют рост в кишечнике потенциально опасных микроорганизмов. Поэтому ряд авторов считают возможным назначение пробиотиков как средств профилактики негативных последствий операций на кишечнике (инфицирование области хирургического вмешательства; инфекции, ассоциированные с легочной вентиляцией, мочевыми катетерами; несостоятельность анастомозов и др.). В последние годы завершены характеризующиеся грамотным дизайном клинические исследования, которые позволили получить новые аргументы в пользу применения пробиотиков в хирургии.

В 2002 г. было проведено исследование, в которое включили пациентов, подвергшихся резекционным операциям. Больные 1-й группы получали пробиотик на основе живых бактерий *L. plantarum*, 2-й – убитые термическим путем бактерии, 3-й – плацебо. Прием пробиотика («живого» и «неживого») перорально в течение 5–7 дней статистически достоверно снизил частоту послеоперационного инфицирования до 10%, в то время как в контрольной группе она составила 30%. Данные этого и описанных далее исследований суммированы в табл. 1 [21].

Перед резекцией поджелудочной железы в 2007 г. группа пациентов получала молочнокислые бактерии вместе с пробиотиками, и результаты в этой группе сравнивали с результатами группы плацебо. Частота инфекционных осложнений составила соответственно 12,5 и 40%; кроме того, длительность госпитализации в группе пациентов, получавших пробиотик [22], была ниже.

Через 1 год было проведено рандомизированное исследование, в котором пациенты получали пробиотик, содержащий *L. casei* и *Bifidobacterium breve*, до и после операции либо только после вмешательства. В обеих группах применялась одна и та же схема антибиотикопрофилактики. Оказалось, что в группе, принимавшей пробиотик до и после операции, уровень инфекционных осложнений был достоверно ниже – 12 против 30%. При исследовании кала у пациентов обеих групп выявлено повышение клеточной активности, количества лимфоцитов и ИЛ6, в то время как уровень С-реактивного белка снизился [23].

Появляется все больше оснований для применения пробиотиков в хирургии. В метаанализе, опубликованном в конце 2015 г. и обобщившем данные 20 клинических исследований в абдоминальной хирургии с участием 1374 пациентов, сделано оптимистичное заключение: частота инфекций области хирургического вмешательства оказалась ниже в группах пациентов, получавших пробиотики; снизилась частота инфекций мочевыводящих путей и смешанных инфекций. При этом группы достоверно не различались по частоте нежелательных лекарственных явлений, продолжительности госпитализации и смертности [24].

Закономерно, что исследователей в первую очередь интересуют пациенты, не просто подвергшиеся операциям на органах брюшной полости, а те, которым производились резекционные операции на толстом кишечнике. Ввиду специфической предоперационной подготовки, удаления части кишечника, наличия колостомы у них могут быть выраженные нарушения микрофлоры и, если коррекция этих нарушений приводит к улучшению показателей, это можно зарегистрировать. Японские исследователи провели операцию по поводу колоректального рака у 156 пациентов (оперировала одна и та же хирургическая бригада; исследование

длилось 4 года), разделив их на 2 группы, получавшие одинаковую терапию и процедуры, включая однократную дозу антибиотика для профилактики инфекционных осложнений [24]. Группы различались только тем, что пациенты 1-й группы получали комбинированный пробиотик, содержащий 3 штамма бактерий, а пациенты 2-й группы его не получали. Пациенты 1-й группы начинали принимать пробиотик перорально трижды в сутки за 15 дней до плановой операции и продолжали его прием после операции, как только им разрешили пить. Группы были достоверно сходны по типам выполненных операций, но различались по некоторым вторичным показателям, например по индексу массы тела. Инфекции области хирургического вмешательства были зафиксированы у 27 (17,3%) пациентов, в том числе у 21 (13,4%) – 2-й группы. Более того, у пациентов 1-й группы частота серьезных хирургических инфекций была в 2 раза ниже. В данной работе были использованы штаммы *Enterococcus faecalis*, *Clostridium butyricum* и *Bacillus mesentericus*. Ряд исследователей считают выбор штаммов не самым оптимальным, несмотря на позитивные результаты.

Таким образом, в большом числе проспективных рандомизированных исследований, в которые были включены десятки и сотни однородных пациентов, было достигнуто снижение риска общего числа послеоперационных осложнений у больных, получавших пробиотики или симбиотики, в сравнении с пациентами без лечения или получавших плацебо. При сравнении эффективности пробиотиков и пребиотиков в двойном слепом проспективном рандомизированном исследовании отмечена значительная достоверная разница (3 против 48% и 30 против 38%) [33]. Из табл. 1 видно, что лучшие результаты достигнуты в случаях, когда пациенты получали пробиотик как до, так и после операции и суммарная длительность лечения составляла >2 нед. Согласно принципам доказательной медицины, можно суммировать эти данные и присвоить им высокий уровень доказательности. Из анализа второстепенных показателей видно, что у пациентов, получавших пробиотики, были короче курсы антибиотикотерапии, меньше длительность ИВЛ и реже регистрировался сепсис, чем в контроле. Все исследования подтвердили безопасность лечения пробиотиками (максимальная длительность лечения – 28 дней).

ПРОБИОТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИЙ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Обсуждая роль пробиотиков в возможном снижении риска всех видов послеоперационных инфекционных осложнений, исследователи сталкиваются с большим числом независимых факторов, затрудняющих анализ частоты урологических или, например, респираторных инфекций. Каждое из этих направлений должно стать темой отдельной дискуссии; инфекции области хирургического вмешательства развиваются при хирургии любого профиля. Их наиболее легко регистрировать и оценить влияние назначения пробиотиков. Приведем имеющиеся в свободном доступе данные (табл. 2).

При совокупном анализе приведенных исследований очевидно, что у пациентов, получавших пробиотики или симбиотики, реже выявлялись нагноения ран. Если прием пробиотика длился 3–5 дней, разница с контрольной группой отсутствовала или была недостоверной; увеличение длительности приема пробиотика до 14 дней, особенно в предоперационном периоде, давало положительные результаты (см. табл. 1). Безопасность пробиотиков подтверждена и при длительности их приема до 180 дней [39].

Таблица 1

Влияние пробиотиков на частоту послеоперационных инфекционных осложнений

Автор	n	Дизайн исследования	Вид операций	Вид бактерий в пробиотике/ симбиотике	Группа сравнения	Длительность лечения, дни	Частота инфекционных осложнений
C. McNaught [25]	129	Проспективное рандомизированное	Различные операции на брюшной полости	10 ⁷ <i>L. plantarum</i> 299v + овсяные волокна	Без лечения	9 до операции, 5 после операции	13 против 15%
A. Anderson [26]	137	То же	То же	10 ⁹ <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> + олигофруктоза	Плацебо	12 до операции, 4 после операции	32 против 31%
B. Reddy [27]	88	—»—	Операции на толстой кишке	10 ⁹ <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>S. thermophilus</i> + олигофруктоза	1-я – механическая очистка кишечника; 2-я – механическая очистка + неомицин; 3-я – механическая очистка + неомицин + симбиотик; 4-я – симбиотик + неомицин	—	21; 18; 15 и 14% (в 3-й группе ниже транслокация бактерий)
N. Rayes [21]	90	—»—	Различные операции на брюшной полости	10 ⁹ <i>L. plantarum</i> 299v + овсяные волокна	1-я – парентеральное введение; 2-я – энтеральное введение + симбиотик; 3-я – энтеральное введение + пребиотик	5 после операции	30; 10 и 10% (антибиотикотерапия менее длительная во 2-й группе)
T. Nomura [22]	70	—»—	Панкреатодуоденальная резекция	<i>E. faecalis</i> , <i>C. butyricum</i> , <i>B. mesentericus</i>	Группа без лечения	3–15 до операции, 10 после операции	23 против 53%
N. Rayes [28]	80	Проспективное рандомизированное двойное слепое	То же	10 ¹⁰ <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>Leuconostoc pentosaceus</i> + инулин, пектин, бетаглюкан	Группа с пребиотиком	1 до операции, 8 после операции	12,5 против 40% (курс антибиотикотерапии короче в группе симбиотика)
A. Olah [29]	45	Проспективное рандомизированное	Операции при панкреатите	10 ⁹ <i>L. plantarum</i> , 299v + овсяные волокна	То же	7	5 против 30%
A. Olah [30]	62	Проспективное рандомизированное двойное слепое	То же	10 ¹⁰ <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. aceus</i> + инулин, пектин, бетаглюкан	—»—	7	27 против 52%
M. Besselik [31]	296	Проспективное рандомизированное многоцентровое двойное слепое	—»—	10 ¹⁰ <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> + мальдекстрин	—»—	28	30 против 38%
H. Kanazawa [32]	44	Проспективное рандомизированное	Резекции печени	10 ⁸ <i>B. breve</i> , <i>L. casei</i> + галактоолигосахариды	Группа без лечения	14 после операции	19 против 52%
G. Sugawara [23]	81	То же	То же	10 ¹⁰ <i>B. breve</i> , <i>L. casei</i>	Лечение только после операции	14 до операции, 14 после операции	12 против 30%
N. Rayes [33]	66	Проспективное рандомизированное двойное слепое	То же	10 ¹⁰ <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. aceus</i> + инулин, пектин, бетаглюкан	Группа с пребиотиком	14 после операции	3 против 48% (курс антибиотикотерапии короче в группе симбиотика)
K. Kotzampassi [34]	65	Проспективное рандомизированное	Травма органов брюшной полости	10 ¹⁰ <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. aceus</i> + инулин, пектин, бетаглюкан	То же	15	49 против 77% (ниже частота сепсиса, длительность пребывания в анестезиолого-реанимационном отделении, ИВЛ)
A. Spindler-Vesel [35]	113	То же	То же	10 ¹⁰ <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. aceus</i> + инулин, пектин, бетаглюкан	1-я – глутамин; 2-я – пребиотик; 3-я – пептидная диета; 4-я – симбиотик	—	50; 59; 50 и 19%

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Таблица 2

Влияние пробиотиков на частоту инфекций области хирургического вмешательства

Автор исследования	Вид операции	Число пациентов	Группы сравнения	Вид бактерий в пробиотике	Длительность лечения, дни	Частота инфицирования области хирургического вмешательства
N. Rayes [28]	Панкреатодуоденальные резекции	89	1-я – симбиотик; 2-я – плацебо	<i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>P. pentosaceus</i> , <i>L. mesentericum</i>	9 до операции	12,5 против 40%
B. Reddy [36]	Резекции толстого кишечника	88	1-я – плацебо; 2-я – неомицин; 3-я – симбиотик	<i>L. bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>S. termophilus</i>	Не указано	Все группы по 17%
M. Horvat [37]	Резекции толстого кишечника	68	1-я – симбиотик; 2-я – плацебо	<i>P. pentosaceus</i> , <i>L. mesentericum</i> , <i>L. paracasei</i>	3 до операции	Нет разницы между группами
N. Rayes [33]	Трансплантация печени	66	1-я – симбиотик; 2-я – плацебо	<i>P. pentosaceus</i> , <i>L. mesentericum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i>	15 до операции	3 против 48%
S. Eguchr [38]	То же	50	1-я – симбиотик; 2-я – плацебо	<i>L. casei</i> , <i>B. breve</i>	14 до операции	4 против 24%

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ КИШЕЧНИКА К ОПЕРАЦИИ

Интересен взгляд на пробиотики и как на средства оптимальной подготовки кишечника к операции. Не секрет, что не существует объективных данных о том, что предоперационная механическая очистка кишечника значительно снижает частоту осложнений и смертность в колоректальной хирургии [20]. Более того, она способна привести к транслокации бактерий, повышенному росту грамотрицательных организмов семейств *Enterobacteriaceae*, повреждению слизистой, воспалительным изменениям, в то время как прием пробиотиков до операции не вызывает указанных негативных последствий и при этом снижает вероятность неблагоприятного исхода.

Двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности пробиотиков в сравнении с симбиотиками и механической очисткой кишечника не выявило достоверной разницы между группами по частоте послеоперационных осложнений при колоректальных операциях [37]. Однако выявлено, что уровень ИЛ6 и фибриногена в послеоперационном периоде был выше в группах без механической очистки кишечника. По мнению исследователей, это связано с тем, что штаммы в неочищенном кишечнике обеспечивали воспалительный и иммунный ответ на операцию. В другом исследовании 3 групп пациентов, у которых для подготовки кишечника перед операцией применяли неомицин, симбиотик или механическую очистку, изучались кишечная проницаемость и транслокация бактерий [23]. Идентифицировав методом полимеразной цепной реакции микроорганизмы в образцах кала и аспиратах из назогастрального зонда, выявили уменьшение числа штаммов *Enterobacteriaceae* у пациентов, получавших симбиотик, и снижение транслокации бактерий кишечника, что может обусловить снижение частоты послеоперационных осложнений и сепсиса.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Современную хирургию невозможно представить себе без внутрисветовой эндоскопии, самая актуальная раз-

новидность которой – видеокOLONOSКОПИЯ, являющаяся методом не только диагностики рака толстой кишки, но и лечения многих видов патологии кишечника. Как и любая инвазивная процедура, колоноскопия сопряжена с риском ряда осложнений, из которых самые частые – боль, метеоризм и нарушение стула в течение ≥ 2 дней после процедуры. Недавно установлено, что эти нарушения обусловлены в основном интенсивной механической подготовкой кишечника к процедуре и транслокацией бактерий внутри кишечника. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, в которое были включены 320 пациентов, подвергшихся колоноскопии, показано статистически достоверное ($p < 0,03$) снижение длительности абдоминальных симптомов (1,9 против 2,7 дня) у группы больных, получавших пробиотик. Отдельно проанализирована группа пациентов с болевым синдромом до колоноскопии. Разница между группой плацебо и группой, получавших пробиотики, оказалась еще выраженнее (2,16 против 4,08 дня; $p = 0,0498$) [39]. В работе применялся пробиотик, содержащий *L. acidophilus* и *B. lactis*.

В другом исследовании оценивали качество подготовки к колоноскопии пациентов с запором. У пациентов, получавших до процедуры в течение 2 нед пробиотик, качество подготовки к колоноскопии было расценено специалистами как лучшее, чем в группе плацебо (54,9 против 20,8%; $p < 0,001$) [40].

Подготовка кишечника к операциям или инвазивным диагностическим исследованиям чрезвычайно важна, поскольку может повлиять на возможность их выполнения и качество всех дальнейших манипуляций на кишечнике. И если такая простая мера, как назначение пробиотика, способна улучшить результаты подготовки кишечника, то такую рекомендацию следует ввести в клиническую практику.

ВЫБОР ПРОБИОТИКА

В настоящее время на рынке лекарств уже появились пробиотики, содержащие штаммы, обладающие описанными выше положительными свойствами. Препарат Линекс® Форте – комбинация живых лиофилизированных бактерий

L. acidophilus (LA-5) и *B. animalis subsp. lactis* (BB-12), содержание которых в 1 капсуле — не менее $2 \cdot 10^9$. Оба микроорганизма — представители нормальной микрофлоры кишечника и составляют значительную ее часть у взрослых и детей [41]. LA-5 и BB-12 остаются жизнеспособными после нескольких часов пребывания в кислой среде желудка [42]. Оба штамма отличаются высокой адгезивной способностью, занимая места связывания патогенных бактерий со слизистой ЖКТ, что имеет большое значение для колонизации кишечника [43]. LA-5 и BB-12 не дают патогенных эффектов, не обладают токсичностью, не ассоциируются с каким-либо заболеванием или переносом генов антибиотикорезистентности и, таким образом, оптимальны для внедрения в хирургическую практику с целью снижения риска инфекционных и других осложнений. Количество и вид микроорганизмов, содержащихся в Линекс® Форте, делают его самым адекватным пробиотиком для подготовки кишечника к операции и послеоперационного ведения пациента. Возможность приема препарата 1 раз в сутки не ограничивает его применения в неотложной хирургии, когда пациенту может быть быстро поставлен диагноз, исключающий пероральный прием препаратов. Назначение препарата при плановой подготовке к операции возможно по схеме: 1 капсула в сутки в течение 14–28 дней до операции и после операции при возобновлении энтерального питания — 1 капсула в течение 7–14 дней. При проведении внутрисветовых эндоскопических исследований и операций длительность приема зависит от способа подготовки кишечника и в случае механической подготовки с приемом слабительных составляет соответственно 14 и 7 дней. По мере накопления клинического опыта рекомендации могут корректироваться.

В большинстве исследований получены поразительные результаты. Предоперационное и в ряде случаев — послеоперационное назначение пробиотиков снижает частоту инфекционных осложнений, прежде всего — инфекций области хирургического вмешательства, мочевыводящих и дыхательных путей. Вначале отмечалось, что эффект от назначения пробиотиков выше при операциях на пищеводе, желудке, печени и желчных путях, в то время как исследования в колоректальной хирургии не выявляли позитивного эффекта. Это объясняли тем, что в пищеводе, желудке, печени и желчных путях бактерий меньше, чем в толстом кишечнике, и влияние пробиотика на них заметнее. Однако накопленные данные свидетельствуют о почти универсальном положительном влиянии пробиотиков при длительном назначении в предоперационном периоде независимо от вида вмешательства.

Слабое место всех исследований — отсутствие адекватных данных по оценке микробиоты кишечника в целом. Исследователи рассчитывают на антагонизм бактерий пробиотика по отношению к вирулентным микроорганизмам, но микробиологическое исследование кишечника хирургического пациента — очень сложная задача. О результатах судят по косвенным изменениям микробиологического состава кала, маркерам воспаления и иммунного ответа.

Преимущество живых штаммов, длительных курсов приема пробиотиков, сочетания пред- и послеоперационного их назначения уже продемонстрировано. Однако необходимо прояснить и другие существенные моменты:

- дозу и кратность назначения пробиотика;
- необходимость его сочетания с пребиотиком;
- длительность приема пробиотика в до- и послеоперационном периоде;
- приоритетные перечни штаммов.

Ответ на эти вопросы уже получен эмпирическим путем, но дефицит данных пока не позволяет сделать применение пробиотиков в хирургии «золотым стандартом».

Исходя из данных проведенных исследований, можно рекомендовать, что в ближайшие годы появятся следующие рекомендации по применению пробиотиков в абдоминальной хирургии. Назначать пробиотики:

- за 2–4 нед перед плановыми операциями на органах брюшной полости с целью снижения риска инфицирования области хирургического вмешательства, развития урологических и респираторных инфекционных осложнений и сепсиса;
- в послеоперационном периоде — с началом энтерального питания и до выписки из стационара;
- за 2 нед до диагностической или лечебной колоноскопии;
- при необходимости подготовки кишечника к операции;
- отдавать предпочтение препаратам с 2–4 штаммами на основе *Lactobacillus* spp., *B. lactis* и др.;
- использовать концентрацию бактерий в препарате на уровне 10^9 – 10^{10} .

RU 1604469505

Литература

1. Martin G., Mannino D., Eaton S. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // *N. Engl. J. Med.* – 2003; 348: 1546–54.
2. Barie P., Williams M., McCollam J. The PROWESS Surgical Evaluation Committee: benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis // *Am. J. Surg.* – 2004; 188: 212–20.
3. Sawyer R., Raymond D., Pelletier S. et al. Implications of 2,457 consecutive surgical infections entering year 2000 // *Ann. Surg.* – 2001; 233: 867–74.
4. Wilson S., Faulkner K. Impact of anatomical site on bacteriological and clinical outcome in the management of intraabdominal infections // *Am. Surg.* – 1998; 64: 402–7.
5. Bäckhed F., Ley R., Sonnenburg J. Host–bacterial mutualism in the human intestine // *Science.* – 2005; 307: 1915–9.
6. Guarner F., Malagelada J. Gut flora in health and disease // *Lancet.* – 2003; 361: 512–9.
7. MacFie J., Reddy B., Gatt M. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years // *Br. J. Surg.* – 2006; 93 (1): 87–93.
8. Naaber P., Smidt I., Tamme K. Translocation of indigenous microflora in an experimental model of sepsis // *J. Med. Microbiol.* – 2000; 49: 431–9.
9. Lin H., Su B., Chen A. et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Outcome and cost of intensive care for very low birth weight infants // *Pediatrics.* – 2005; 115 (1): 1–4.
10. D'Souza A., Raj Cumar C., Cooke J. et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // *BMJ.* – 2002; 324 (7350): 1361.
11. McCarthy J., O'Mahony L., Dunne C. et al. An open trial of a novel probiotic as an alternative to steroids in mild/moderately active Crohn's disease // *Gut.* – 2001; 49 (Suppl. 3): A2447.
12. Liu Q., Duan Z., Ha da K. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // *Hepatology.* – 2004; 39 (5): 1441–9.
13. Li Z., Yang S., Lin H. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* – 2003; 37: 343–50.
14. Reid G., Charbonneau D., Erb J. et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo controlled trial in 64 healthy women // *Immunol. Med. Microbiol.* – 2003; 35 (2): 131–4.
15. Marco M., Pavan S., Kleerezebem M. Towards understanding molecular modes of probiotic action // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2006; 17: 204–10.

16. Schlee M., Harder J., Köten B. Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte betadefensin 2 // *Clin. Exp. Immunol.* – 2008; 151 (3): 528–35.
17. Bengmark S. Bioecological control of the gastrointestinal tract: the role of flora and supplemented probiotics and synbiotics // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2005; 34: 413–36.
18. Sheih Y., Chiang B., Wang L. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001 // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2001; 20: 149–56.
19. Niers L., Timmermann H., Rijkers G. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines // *Clin. Exp. Allergy.* – 2005; 35: 1481–9.
20. Platell C., Hall J. What is the role of mechanical bowel preparation in patients undergoing colorectal surgery? // *Dis. Colon. Rectum.* – 2011; 41: 875–82.
21. Rayes N., Hansen S., Seehofer D. et al. Early enteral supply of fiber and lactobacilli versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery // *Nutrition.* – 2002; 18: 609–15.
22. Nomura T., Tsuchiya Y., Nashimoto A. et al. Probiotics reduce infectious complications after pancreaticoduodenectomy // *Hepato-Gastroenterology.* – 2007; 54: 661–3.
23. Sugawara G., Nagino M., Nishio H. et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery. A randomized controlled trial // *Ann. Surg.* – 2006; 244: 706–14.
24. Aisu N., Tanimur S., Yamashita Y. et al. Impact of perioperative probiotic treatment for surgical site infections in patients with colorectal cancer // *Experimental and therapeutic medicine.* – 2015; 10: 966–72.
25. McNaught C., Woodcock N., MacFie J. A prospective randomised study of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v on indices of gut barrier function in elective surgical patients // *Gut.* – 2002; 51: 827–31.
26. Anderson A., McNaught C., Jain P. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients // *Gut.* – 2004; 53: 241–5.
27. Reddy B., MacFie J., Gatt M. Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy // *Br. J. Surg.* – 2007; 94: 546–54.
28. Rayes N., Seehofer D., Theruvath T. et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus preserving pancreatoduodenectomy // *Ann. Surg.* – 2007; 246: 36–41.
29. Olah A., Belagyi T., Issekutz A. Randomized clinical trial of specific *Lactobacillus* and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 2002; 89: 1103–7.
30. Olah A., Belagyi T., Poto L. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double-blind study // *Hepato-Gastroenterology.* – 2007; 54: 590–4.
31. Besselink M., van Santvoort H., Buskens E. et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2008; 371: 651–9.
32. Kanazawa H., Nagino M., Kamiya S. et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy // *Langenbecks. Arch. Surg.* – 2005; 390: 104–13.
33. Rayes N., Seehofer D., Hansen S. Early enteral supply of *Lactobacillus* and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients // *Transplantation.* – 2002; 74 (1): 123–8.
34. Kotzampassi K., Giamarellos-Bourboulis E., Voudouris A. et al. Benefits of a synbiotic formula (*Synbiotic 2000forte*) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial // *World. J. Surg.* – 2006; 30: 1848–55.
35. Spindler-Vesel A., Bengmark S., Vovk I. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients // *J. Parent. Enteral. Nutr.* – 2007; 31: 119–26.
36. Reddy B., MacFie J., Gatt M. Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy // *Br. J. Surg.* – 2007; 94: 546–54.
37. Horvat M., Krebs B., Potrc S. Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2010; 122: 26–30.
38. Eguchi S., Takatsuki M., Hidaka M. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: A prospective randomized study // *Am. J. Surg.* – 2011; 201: 498–502.
39. D'Souza B., Slack T., Wong S. Randomized controlled trial of probiotics after colonoscopy // *J. Surg.* – 2015; 17: 102–23.
40. Lee H., Kim Y., Kim J. A feasibility study of probiotics pretreatment as a bowel preparation for colonoscopy in constipated patients // *Dig. Dis. Sci.* – 2010; 55 (8): 2344–51.
41. Cruchet S., Furnes R., Maruy A. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by latin-american experts // *Paediatr. Drugs.* – 2015; 17 (3): 199–216.
42. de Vries M., Vaughan E., Kleerebezem M. et al. *Lactobacillus plantarum*-survival, functional and potential probiotic properties in the human intestinal tract // *Int. Dairy J.* – 2006; 16 (9): 1018–28.
43. Collado M., Meriluoto J., Salminen S. In vitro analysis of probiotic strain combinations to inhibit pathogen adhesion to human intestinal mucus // *Food Res. Int.* – 2007; 40: 629–39.

PROBIOTICS IN SURGERY

V. Privolnev¹, Candidate of Medical Sciences; Professor E. Ushkalova², MD

¹Smolensk State Medical University

²People's Friendship University of Russia, Moscow

The paper gives data on potential benefits to a patient and a surgeon from introducing probiotics into clinical practice to treat surgical diseases. Numerous studies have demonstrated a lower risk for surgical site infections, anastomotic incompetence, and pulmonary and urologic complications when the probiotics are used. An attempt has been made to summarize available information about this and to give specific recommendations for the choice of a probiotic, its dosage, and the frequency and duration of its use in surgical patients.

Key words: pharmacology, probiotics, postoperative complications, bowel preparation, surgical site infections, anastomotic incompetence.