

На правах рукописи

Семенов Сергей Александрович

**ПРИМЕНЕНИЕ ЛИТИЧЕСКИХ БАКТЕРИОФАГОВ ПРИ
ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ**

14.01.17 – хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Анищенко Владимир Владимирович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Бородач Андрей Вячеславович

доктор медицинских наук, профессор
Добрякова Ольга Борисовна

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18» января 2012 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан « 14 » декабря 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Ожирение является одной из наиболее важных медико-социальных проблем для миллионов людей в системе здравоохранения различных государств в связи с высокой распространенностью этого явления в большинстве стран мира, сопряженного с ранней инвалидизацией этой категории пациентов. По данным экспертов ВОЗ, избыточную МТ имеют около 30 % жителей Земли, а у 12 % из них регистрируется крайняя степень ожирения – морбидное ожирение (МО). Лечение именно этой группы пациентов является одной из главных задач бариатрической хирургии, так как при индексе массы тела больше 40 консервативная терапия малоэффективна либо имеет временный косметический эффект. Большинство применяемых вариантов комбинированных хирургических операций, выполняемых у больных с МО, отличаются технической сложностью исполнения, высокой себестоимостью и достаточно серьезными метаболическими нарушениями, которые развиваются непосредственно после операции и сохраняются на протяжении достаточно длительного времени. (Аметов А. С., 2000; Журавлев В. Н., Яшков Ю. И., 2008; Звягинцева Т. Д., 2003).

Кроме того у больных с морбидным ожирением развивается так называемый метаболический синдром или «смертельный квартет». Его признаками являются ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия и гиперлипидемия. Известно также, что устойчивое снижение массы тела позволяет уменьшать проявления метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний. (Бутрова С. А., 2000; Гинзбург М. М., 2002; Котельникова Л. П., 2008).

В современных отечественных и зарубежных публикациях авторы описывают различные метаболические нарушения и способы их коррекции, делая основной упор в послеоперационном периоде на коррекцию жирорастворимых витаминов и микронутриентов. Следует отметить при этом, что все рассматривается лишь с позиции мальабсорбции и мальдигестии. (Котельникова Л. П., 2009; Никольский А. В., 2007; Яшков Ю. И., 2007; Feldeisen S. E., 2007). Однако, как показывает практика, у трети пациентов

после билиопанкреатического шунтирования появляются жалобы на выраженное брожение, метеоризм, крайне неприятный гнилостный запах, что негативно сказывается на уровне качества жизни пациентов. При анализе существующей научно-практической информации выяснилось, что похожая симптоматика описана в гастроэнтерологической практике как синдром избыточного бактериального роста (SIBOS) в тонкой кишке. (Бондаренко В. М., 2004; Звягинцева Т. Д., 2003; Cummings J. H., 2001; Floch M. H., 2001).

Мы также зарегистрировали проявления симптоматики сходной с симптомами SIBOS у трети больных после билиопанкреатического шунтирования. В современной бариатрической хирургии основной причиной развития данной симптоматики считается фактор наличия в просвете толстой кишки большого количества крахмала и жиров вследствие шунтирования. (Седлецкий Ю. И. 2001., Яшков Ю. И., 2007). Попытка использовать стандартные схемы коррекции SIBOS, применяемые в гастроэнтерологической практике: Рифаксимин (Альфа Нормикс) в дозе 1200 мг в сутки в течении 10 дней с повторными курсами через 2 месяца (3-4 курса), кроме того, применяют пробиотики (эубиотики) – (Линекс, Энтерол, Хилак форте и др.). Курс лечения составляет от 10 дней до 2 месяцев. Пребиотики (лактолоза, патотенат кальция и лизоцим) у больных после билиопанкреатического шунтирования оказались недостаточно эффективны. Найденное соответствие симптомов клинической картины SIBOS и развитие подобного клинического феномена после билиопанкреатического шунтирования, а также отсутствие эффективных методов профилактики и коррекции подобной симптоматики явилось основанием для выполнения данного научного исследования.

Цель исследования. Оптимизировать лечебную тактику в периоперационном периоде у больных с морбидным ожирением после выполнения билиопанкреатического шунтирования.

Основные задачи исследования

1. Провести анализ уровня качества жизни у пациентов после выполнения билиопанкреатического шунтирования по результатам опросника GIQLI.
2. Выполнить сравнительную оценку клинического течения послеоперационного периода после операции билиопанкреатического

шунтирования у пациентов с развитием синдрома избыточного бактериального роста и без него.

3. Разработать методику профилактики и лечения синдрома избыточного бактериального роста в условиях мальабсорбции и мальдигестии при наличии «слепого» кишечного резервуара.

4. Разработать лечебно-тактический алгоритм профилактики и лечения синдрома избыточного бактериального роста после операции билиопанкреатического шунтирования.

Научная новизна работы. Получены новые данные, свидетельствующие о том, что отягощение послеоперационного периода сопровождается развитием мальдигестии, мальабсорбции, диареи и метеоризма, сопряжено с присоединением SIBOS после выполнения операции билиопанкреатического шунтирования.

На основании полученной научно-практической информации с использованием экспериментальной модели операции билиопанкреатического шунтирования подтверждены и уточнены механизмы закономерного развития SIBOS.

Впервые проведено динамическое исследование значимости газообразующей и гемолитической микрофлоры в периоперационном периоде и дана оценка их роли в прогрессировании отрицательных эффектов непереваренных нутриентов.

Получены новые данные об эффективности стандартной схемы лечения, принятой в гастроэнтерологической практике для коррекции SIBOS, у пациентов, имеющих «слепой» кишечный карман (шунтированная петля).

Впервые создана коллекция литических бактериофагов из естественной среды их обитания и подобраны образцы литических бактериофагов, избирательно воздействующих на индивидуальные штаммы газообразующей гемолитической флоры в конкретной клинической ситуации.

На основании выполненного исследования разработан лечебно-тактический алгоритм для коррекции и профилактики SIBOS как синдрома, резко снижающего уровень качества жизни после билиопанкреатического шунтирования у пациентов с морбидным ожирением в ближайшем и

отдаленном послеоперационном периоде.

Получены новые сведения, свидетельствующие о том, что билиопанкреатическое шунтирование сопряжено с развитием синдрома избыточного бактериального роста, как следствие хирургического создания первичной панкреатической и первичной билиарной недостаточности, что может быть использовано в совершенствовании хирургической коррекции морбидного ожирения.

Практическая значимость работы. Разработаны рациональные положения для оценки микробиологического статуса пациента в периоперационном периоде при планировании и выполнении операции билиопанкреатического шунтирования и развития SIBOS.

Обосновано рассмотрение модели БПШ с позиции первичной панкреатической и билиарной недостаточности, на фоне нарушения процессов клиренса по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ). Предложенная модель отличается от других, использующих резекцию, экстерпацию желудка, резекцию кишки, изменением объема или качества билиарной или панкреатической секреции, использованием «слепой» кишечной петли.

Предложена схема лечения синдрома избыточного бактериального роста литическими бактериофагами в виде пищевой добавки у больных после билиопанкреатического шунтирования, учитывающая выделение патогенных штаммов микроорганизмов.

Разработанная и внедренная в клиническую практику технология хирургического лечения больных с синдромом избыточного бактериального роста у больных после билиопанкреатического шунтирования, на основе избирательного воздействия на патогенную и условно патогенную микрофлору (превышение 10^4 КОЕ/мл), позволяет улучшить уровень качества жизни оперированных с достижением показателей у пациентов группы сравнения.

Положения, выносимые на защиту

1. После билиопанкреатического шунтирования у больных имеется предрасположенность к развитию SIBOS.
2. Качество жизни больных после билиопанкреатического шунтирования напрямую зависит от профилактики и возможного развития SIBOS.

3. Профилактика и коррекция патогенной микрофлоры при развитии SIBOS должна базироваться на учете особенностей клиренса препаратов при создании слепой шунтирующей петли, имеющей половину или более длины тонкой кишки.

4. При развитии синдрома избыточного бактериального роста после операции билиопанкреатического шунтирования избирательная терапия природными литическими бактериофагами является наиболее перспективным и клинически эффективным методом лечения.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на I научно-практической конференции «Спорные и сложные вопросы хирургии. Ошибки и осложнения» (Новокузнецк, 2008), на II межрегиональной научно-практической конференции «Спорные и сложные вопросы хирургии. Ошибки и осложнения» (Кемерово, 2009), на V Российском симпозиуме в Самаре «Хирургическое лечение ожирения и метаболических нарушений» (Самара, 2009), на VI Российском Симпозиуме с международным участием, съезде общества бариатрических хирургов (Калининград, 2011).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследований использованы в практике I хирургического отделения Дорожной клинической больницы на станции Новосибирск-Главный ОАО «Российские железные дороги», в учебном процессе и научной работе кафедры общей хирургии Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 1 – в рецензируемом научном журнале, рекомендуемом для публикаций основных результатов исследования.

Личное участие автора. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Автор принимал непосредственное участие в предоперационном обследовании, подготовке к операции, участвовал в выполнении хирургических операций и послеоперационном ведении оперированных больных в 100 % случаев.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 126 страницах машинописного текста, иллюстрирована 6 таблицами и 15 рисунками, состоит из введения, 4 глав, выводов и практических рекомендаций.

Библиографический указатель включает 88 публикаций отечественных и 109 иностранных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Дорожной клинической больницы на станции Новосибирск-Главный ОАО «Российские железные дороги».

В настоящей работе представлены результаты клинического наблюдения и хирургического лечения 60 пациентов с диагнозом морбидное ожирение. Работа выполнена на базе Дорожной клинической больницы на станции Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» в период с 2007 по 2011 год. Всем больным по показаниям была выполнена операция билиопанкреатического шунтирования. В частности, выполнялись хирургические операции Скопинаро и Hess-Marceau.

Женщин было 24 человека (40,0 %), мужчин – 36 (60,0 %). Наибольшее количество составили больные трудоспособного возраста – от 30 до 60 лет (88,3 %), средний возраст составил 39,8 лет.

Средний индекс массы тела составил среди мужчин 49,6 кг/м², среди женщин 47,2 кг/м².

43 пациента (71,6 %) имели сопутствующие заболевания: желчекаменную болезнь – 20 (33,3 %), язвенную болезнь 12-перстной кишки – 5 (8,3 %), ишемическую болезнь сердца – 3 (5 %), гипертоническую болезнь – 47 (78,3 %), варикозную болезнь вен нижних конечностей – 18 (30 %), сахарный диабет типа 2 – 32 (53,3 %), облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей – 2 (3,3 %), вентральную грыжу – 1 (1,6 %). У 50 (83,3 %) пациентов были различные степени проявления метаболического синдрома.

У всех больных проводилось исследование микрофлоры кишечника. Для выделения использовались до-, интра- и послеоперационные посевы. Интраоперационные пробы брались из трех отделов пищеварительного тракта: из желудка во время пересечения 12-перстной кишки, после измерения и пересечения тонкой кишки в среднем отделе, в терминальной части тонкой кишки в месте наложения энтеро-энтеро анастомоза. Остальные посевы брались стандартно из прямой кишки.

Далее пробы консервировались стерильным раствором глицерина, транспортировались в бактериологическую лабораторию института экспериментальной медицины без охлаждения в пробирках. В дальнейшем пробы помещали на различные питательные среды (питательный агар для кишечной группы, крахмал-аммиачный агар, голодный агар, питательный агар с кровью).

Высев делали аэробно и анаэробно в углекислотной атмосфере (и проколом в агаризованную среду). Температура инкубации – 37 °С, время инкубации – 24 часа. Выделенные микроорганизмы из смеси клонировали до единичных колоний, далее выполняли микроскопию, разделяли морфологически, анализировали биохимическими методами (Методы общей бактериологии, ред. Ф. Герхард, М. Мир: 1983).

Показаниями к операции билиопанкреатическое шунтирование:

- морбидное ожирение (индекс МТ ≥ 40 кг/м²) вне зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и неэффективность предшествующих консервативных мероприятий по снижению МТ, (n = 46);

- ожирение класс II (индекс МТ ≥ 35 кг/м² и < 40 кг/м²) при наличии тяжёлых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет тип 2, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ во сне) и неэффективность предшествующих консервативных мероприятий по снижению МТ, (n = 14).

Противопоказания к операции билиопанкреатического шунтирования:

- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- беременность и кормление грудью;
- онкологические заболевания;
- психические расстройства: тяжелые депрессии, острые и хронические психозы, злоупотребление психоактивными веществами (алкоголем, наркотическими и иными психотропными), личностные расстройства (психопатии);
- тяжелые соматические заболевания, резко повышающие риск хирургического вмешательства (сердечная недостаточность III – IV ф.к., цирроз печени, печеночная и почечная недостаточность).

Варианты применяемых хирургических операций. В настоящей работе

анализируются пациенты с выполнением следующих методик хирургических операции.

Операция билиопанкреатического шунтирования (БПШ), разработанная N. Scopinaro (1976-1979), состоит из 2 этапов: вначале выполняется резекция желудка по Polia с закрытием дуоденальной культи. Тощая кишка пересекается на 200 см дистальнее связки Трейца и производится гастроеюностомия с петлей по Ру для отведения желчи и панкреатического секрета. Затем производится второй этап: проксимальная часть тощей кишки анастомозируется с дистальным сегментом подвздошной кишки на расстоянии 50-100 см от илеоцекального клапана для дренажа секрета печени и поджелудочной железы в кишечный тракт.

После проведения тщательной ревизии брюшной полости и мобилизации круглой связки печени выполняется холецистэктомия. После мобилизации большой кривизны желудка, до коротких селезеночных сосудов производится отсечение желудка от двенадцатиперстной кишки ниже пилорического отдела на 2 см с помощью сшивающего линейного аппарата. В дальнейшем производится резекция 3/4 желудка с помощью линейного сшивающего аппарата, производится пересечение тонкой кишки на 200 см дистальнее связки Трейца. Алиментарная (дистальная) петля тонкой кишки в проксимальном пересечении анастомозируется с культей желудка – выполняется позадиободочный однорядный гастроэнтероанастомоз конец в бок викрилом 3/0. Через анастомоз проводится назоеюнальный силиконовый зонд для энтерального питания в ближайшем послеоперационном периоде. Шунтирующая (проксимальная) петля анастомозируется на расстоянии 50-100 см от илеоцекального угла в алиментарную петлю с помощью однорядного непрерывного шва, монофильной нитью конец в бок викрилом 3/0. После фиксации гастроэнтероанастомоза в окне мезоколон ушивается окно в брыжейке тонкой кишки.

В 1988 г. D. S. Hess и. W. Hess, используя сочетание операции билиопанкреатического шунтирования по N. Scopinaro и супрапапиллярной дуодено-илеостомии, предложенной в 1987 г. M. DeMeester, разработали комбинированную хирургическую операцию. При этом сохраняются

преимущества билиопанкреатического шунтирования, но без связанных с ним проблем. Преимущество этой операции в том, что она позволяет оставить начальную часть 12-перстной кишки в алиментарном русле, снижая тем самым частоту возникновения пептических язв анастомоза в отдаленном периоде. Кроме того, эта комбинированная операция включает резекцию 70 % – 80 % желудка в области большой кривизны от антрального отдела до угла Гиса по большой кривизне, что значительно уменьшает объем желудка. Приводящая ветвь Ру-анастомоза способствует снижению абсорбции, а длинная билиопанкреатическая ветвь отводит желчь от алиментарного русла, что нарушает жировую абсорбцию.

На калибровочном зонде диаметром 2,0 см выполняется резекция большой кривизны желудка, производится пересечение двенадцатиперстной кишки на 2,0 см ниже пилорического отдела с помощью сшивающего линейного аппарата. При наличии полного гемостаза на культе двенадцатиперстной кишки укрывание последней вторым рядом швов не производится. В последующем производится тщательное измерение длины всей тонкой кишки от связки Трейца до илеоцекального угла, деление кишки пополам и полное поперечное пересечение. Алиментарная (дистальная) петля тонкой кишки в проксимальном пересечении анастомозируется с культей двенадцатиперстной кишки – выполняется позадиободочный однорядный дуоденоэнтероанастомоз конец в конец викрилом 3/0. Через анастомоз проводится назоеюнальный силиконовый зонд для энтерального питания в раннем послеоперационном периоде. Шунтирующая (проксимальная) петля вшивается на расстоянии 1/10 длины всей тонкой кишки от илеоцекального угла в алиментарную петлю с помощью однорядного шва монофильной нитью конец в бок викрилом 3/0, но при этом учитывается, что длина общей петли должна быть не менее 50 см и не более 100 см.

Гастрошунтирование относится к комбинированным операциям и сочетает элементы рестриктивного компонента, в частности уменьшение объема желудка и реконструкцию тонкой кишки, направленную на ограничение всасывания компонентов пищи. Уменьшение объема потребляемой пищи достигается путем создания в верхней части желудка "малого желудочка"

объемом до 20-30 мл, который соединяется непосредственно с тонкой кишкой. Остальная, большая по объему, часть желудка при этом не удаляется, но полностью выключается из пассажа пищи. Таким образом, после этой операции пища из пищевода сразу попадает в малую часть желудка и оттуда непосредственно в тонкую кишку, минуя большую часть желудка и двенадцатиперстную кишку. Сок, вырабатываемый желудком, а также желчь и сок поджелудочной железы поступают по другой петле кишки и смешиваются с пищей уже в тонкой кишке.

При помощи линейных сшивающих аппаратов желудок пересекается с формированием «малого желудочка» объёмом ~ 20-30 мл. Аппаратный шов на дистальной культе желудка укрывается непрерывным швом викрилом 3 : 0. Алиментарная (дистальная) петля тонкой кишки в проксимальном пересечении анастомозируется с «малым желудочком» — выполняется однорядный гастроэнтероанастомоз викрилом 3/0. Через анастомоз проводится назоеюнальный силиконовый зонд для энтерального питания в раннем послеоперационном периоде. Шунтирующая (проксимальная) петля вшивается на расстоянии 200 см от места пересечения тонкой кишки, с помощью однорядного непрерывного шва викрилом 3/0 с формированием энтероэнтероанастомоза конец в бок. На момент написания работы было выполнено 3 операции гастрощунтирования. Метаболических нарушений в данной группе больных мы не наблюдали, поэтому эта группа больных не представлена в результатах. Однако работа по данной категории больных ведется и будет представлена в дальнейшем после набора информации и более достоверных результатов.

Данные, полученные в результате проведенных исследований, обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической, достоверность различий средних величин сравниваемых групп определяли по критерию Стьюдента. Расчеты проводились на компьютере с помощью программы статистической обработки «BIOSTAT».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате предоперационного тестирования были выявлены сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца – 3 (5,0 %),

гипертоническая болезнь – 47 (78,3 %), варикозная болезнь вен нижних конечностей – 18 (30,0 %), сахарный диабет II типа – 32 (53,3 %), облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей – 2 (3,3 %), послеоперационная вентральная грыжа – 1 (1,6 %). По результатам предоперационного обследования у 83,3 % больных был установлен ситуационный диагноз метаболический синдром (n = 50).

При оценке физического функционирования медиана составила 45,5 (51,0; 40,0). У 9 пациентов (19,56 %) показатель физического функционирования составлял от 49 до 52 балла. У 20 опрошенных (43,48 %) – от 40 до 49 баллов, у 12 (26,08 %) – от 30 до 39 баллов, у 5 (10,87 %) – от 20 до 29 баллов. У большинства пациентов после показатель физической активности достаточно высок.

Медиана показателя функции «нижних» отделов желудочно-кишечного тракта составила 27,0 (26,0; 28,0) баллов. У большинства пациентов (n = 42), что составляет (91,3 %), значение показателя было в пределах 26 – 28 баллов. У 4 (8,7 %) респондентов значения показателя были от 20 до 24 баллов, больные, у которых после операции прошло менее года. Следовательно, лишь 4 опрошенных имели различные нарушения функции толстой кишки. Что, как мы считаем, связано со стеатореей.

При оценке эмоционального компонента разброс баллов составил от 29 до 37 с медианой 33,0 (37,0; 29,0) баллов. У большинства (38 опрошенных, 82,6 %) – от 30 до 37 баллов. У 8 (17,39 %) респондентов значения составляли 29 – 30 балла. У всех респондентов значения показателя составляли более 19 баллов, что указывает на отсутствие тревоги и депрессивных переживаний.

Медиана показателя функции «верхних» отделов желудочно-кишечного тракта 33 (37,0; 29,0) при разбросе баллов от 13 до 31 в максимальном значении. У 4 (13,3 %) респондентов значения составляли 30-32 балла, у большинства (15 опрошенных) – от 25 до 29 баллов, у 5 (16,7%) – от 20 до 24 баллов, у 6 (20 %) – от 10 до 19 баллов, при этом у 2 ниже 15 баллов. Следовательно, у большинства опрошенных после вмешательства функция «верхних» отделов желудочно-кишечного тракта была в пределах нормальных показателей.

Медиана баллов показателя метеоризм составила 12,0 (10,0; 13,0) при разбросе баллов от 10 до 13. У большинства (n = 40) пациентов сумма баллов по показателю составляла от 10 до 12, у 8 – от 7 до 9 и лишь у 2 опрошенных – 6 баллов. Таким образом, у большего числа пациентов практически не отмечено явлений метеоризма.

Медиана полученных баллов G1QL1 составила 119,5 (99,0; 132,0) балла (от 138 до 51). У большинства респондентов (n = 22) индекс составил более 100 баллов.

При оценке физического функционирования медиана составила 40,5 (49,0; 32,0). У 9 пациентов (19,56 %) показатель физического функционирования составлял от 40 до 49 баллов. У 20 опрошенных (43,48 %) – от 32 до 40 баллов. У большинства пациентов показатель физической активности достаточно высок.

Медиана показателя функции «нижних» отделов желудочно-кишечного тракта составила 17,0 (14,0; 20,0) баллов. У большинства пациентов данные были ниже 20 баллов, что говорит о значительных нарушениях функции толстой кишки.

При оценке эмоционального компонента разброс баллов составил от 23 до 31 с медианой 27, баллов, у большинства опрошенных 38 (82,6%) – от 30 до 31 балла. У 8 (17,39 %) респондентов значения составляли 23-30 баллов. У всех респондентов значения показателя составляли более 19 баллов, что указывает на отсутствие тревоги и депрессивных переживаний.

Медиана показателя функции «верхних» отделов желудочно-кишечного тракта 35 (37,0; 29,0) при разбросе баллов от 13 до 31 в максимальном значении. У 4 (13,3 %) респондентов значения составляли 30-32 балла, у большинства (15 опрошенных) – от 25 до 29 баллов, у 5 (16,7 %) – от 20 до 24 баллов, у 6 (20 %) – от 10 до 19 баллов, при этом у 2 – ниже 15 баллов. Следовательно, у большинства опрошенных после вмешательства функция «верхних» отделов желудочно-кишечного тракта была в пределах нормальных показателей.

Медиана баллов показателя метеоризм составила 7,0 (9,0; 5,0) при разбросе баллов от 5 до 9. У большинства пациентов сумма баллов по показателю

составляла – 7. Таким образом, у большего числа пациентов отмечались явления метеоризма.

По нашим наблюдениям, треть пациентов после биллиопанкреатического шунтирования в послеоперационном периоде отмечали резко выраженное брожение, метеоризм, крайне неприятный гнилостный запах фекалий, боли в животе.

Содержание бактерий в верхних отделах кишечника колебалось в узком интервале – 10^3 - 10^4 КОЕ/мл кишечного содержимого. Основную массу бактерий в толстой и нижних отделах тонкой кишки составляли ассоциации бактероидов, эубактерий, бифидобактерий, пептострептококков, руминококков, клостридий и лактобактерий. В верхних отделах тонкой кишки – бактероиды, лактобактерии и кокки, что согласуется с данными других авторов [Котельникова Л. П., 2009; Мокина Г. Ю. 2009; Яшков Ю. И., Никольский А. В., 2007].

Выделяют несколько основных механизмов, приводящих к SIBOS (Благосклонная Я. В., 2002; Бондаренко В. М., 2004; Красильникова Е. И., 2002). Первый механизм обусловлен гипо- или ахлоргидрией любого происхождения. Снижение защитного кислотного барьера позволяет микробам из ротовой полости и верхних отделов респираторного тракта колонизировать желудок и далее – тонкую кишку. В основе этого процесса могут лежать разные причины, но наиболее часто этот путь микробного обсеменения тонкой кишки возникает после резекции желудка или гастрэктомии. Кроме того, развитие SIBOS возможно при длительном приеме ингибиторов желудочной секреции, аутоиммунном гастрите и аутоиммунных заболеваниях, в частности у больных с пернициозной анемией и склеродермией.

Второй механизм развития SIBOS обусловлен фактором нарушения «клиренса кишечника». Его сущность связана с нарушением способности тонкой кишки элиминировать попавшие в нее патогенные или условно-патогенные микроорганизмы. Нарушение клиренса условно-патогенных микроорганизмов происходит при снижении активности защитных механизмов, поддерживающих постоянство микробиоты тонкой кишки. Срыву механизмов компенсации способствуют угнетение двигательной активности кишечника,

снижение синтеза бактерицидных веществ и секреторного IgA, снижение фагоцитарной функции макрофагов слизистой оболочки тонкой кишки и другие факторы .

Третий механизм развития SIBOS связан с ретроградной транслокацией микрофлоры из толстой кишки в тонкую вследствие недостаточности илеоцекального клапана при воспалении или моторных нарушениях толстой кишки.

Другими словами, в современной хирургической практике почти любое гастроэнтерологическое заболевание может привести к развитию SIBOS (табл. 1).

Таблица 1

Причины и механизмы развития SIBOS при заболеваниях ЖКТ

Патология	Механизм развития SIBOS
Гипо- и анацидные состояния	Снижение кислотного барьера
Ферментопатии (лактазная и дисахаридная недостаточность)	Нарушение гидролиза лактозы или дисахаридов (сахарозы, мальтозы), накопление в просвете непереваренного субстрата, способствующего развитию избыточного роста нехарактерной микрофлоры
Билиарная патология (первичная и вторичная билиарная недостаточность)	Дефицит или неполноценность желчных кислот в тонкой кишке: нарушение эмульгирования и переваривания жиров, стеаторея, снижение бактерицидного действия желчи, вторичное нарушение моторики
Целиакия (глютеиновая энтеропатия)	Атрофия слизистой оболочки: снижение выработки бактерицидных субстанций, секреторного IgA, угнетение фагоцитарной активности, нарушение переваривания, вторичное нарушение моторики
Хронический панкреатит	Экскреторная недостаточность поджелудочной железы: нарушение гидролиза белков, жиров, углеводов, накопление в просвете непереваренных субстратов

Таким образом, любая из модификаций хирургической технологии БПШ приводит к сложным нарушениям барьерной функции желудочно-кишечного тракта. Для предотвращения микробной инвазии дополнительно назначаются антибиотики и рекомендуется длительно применять блокаторы

протонной помпы PPI. Однако клиническая манифестация SIBOS после БПШ может рассматриваться как модель первичной билиарной и панкреатической недостаточности (шунтирование щелочной среды и угнетение выработки соляной кислоты). Нарушаются естественные барьеры для проникновения патогенной и условно патогенной микрофлоры, также появление класса простейших в просвете кишечника.

Таким образом, в послеоперационном периоде у больных создаются условия для развития синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (рис. 1).

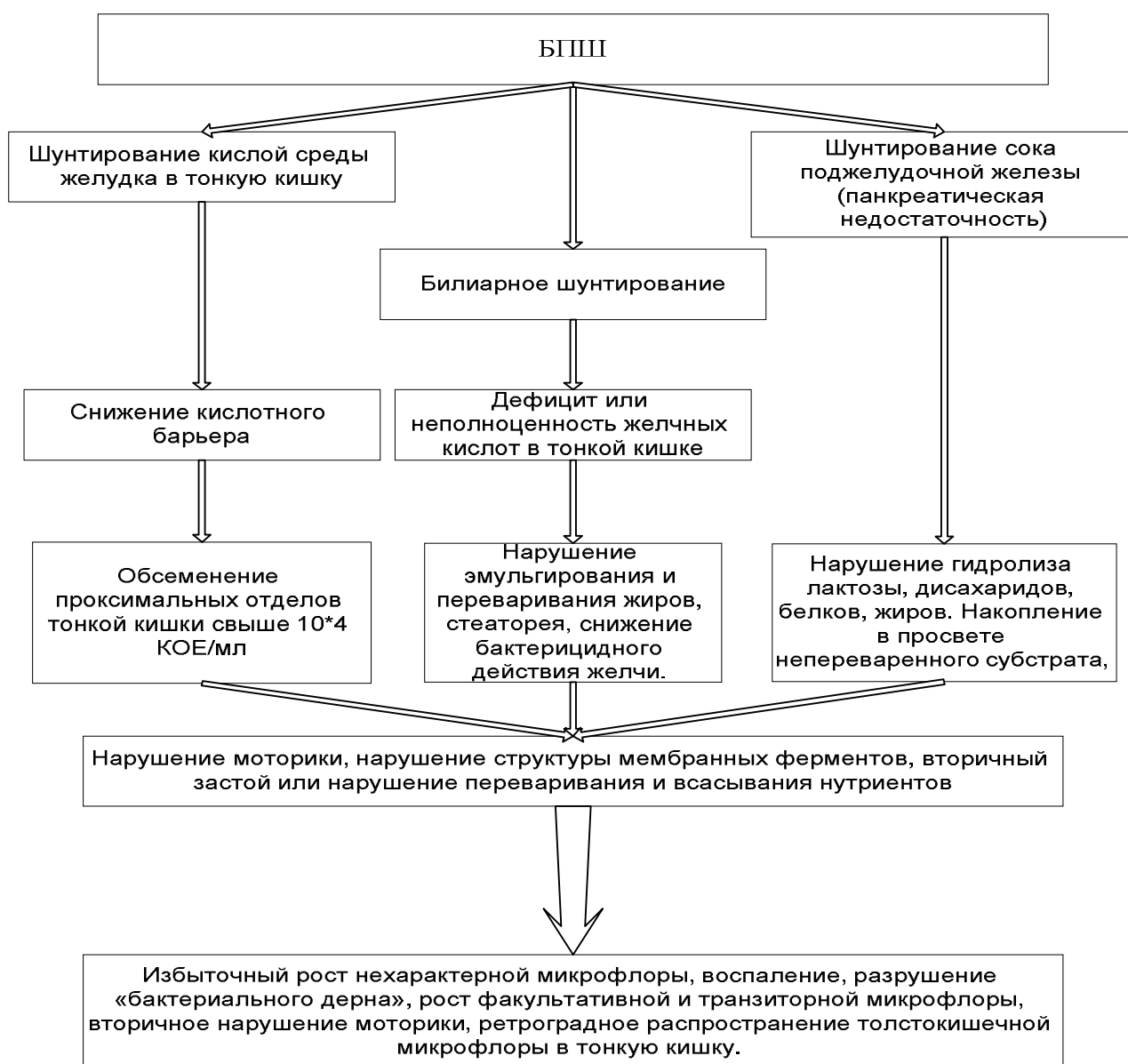


Рис 1. Причины и механизмы развития SIBOS при БПШ

Однако стандартные схемы лечения синдрома избыточного бактериального роста, используемые различными авторами в

гастроэнтерологической практике, не удовлетворяют запросам медицинской практики [Котельникова Л. П., 2009; Мокина Г. Ю. 2009; Яшков Ю. И., Никольский А. В., 2007].

Из обследуемой группы больных было выделено 14 человек с наиболее выраженными проявлениями синдрома избыточного бактериального роста, у которых рекомендуемые схемы лечения не дали эффекта. В данной группе больных были применены литические бактериофаги, полученные на основании послеоперационных посевов и испытанные *in vitro*. На фоне терапии бактериофагами клинические проявления синдрома избыточного бактериального роста были купированы. По данным контрольных посевов, титр патогенных штаммов значительно уменьшился.

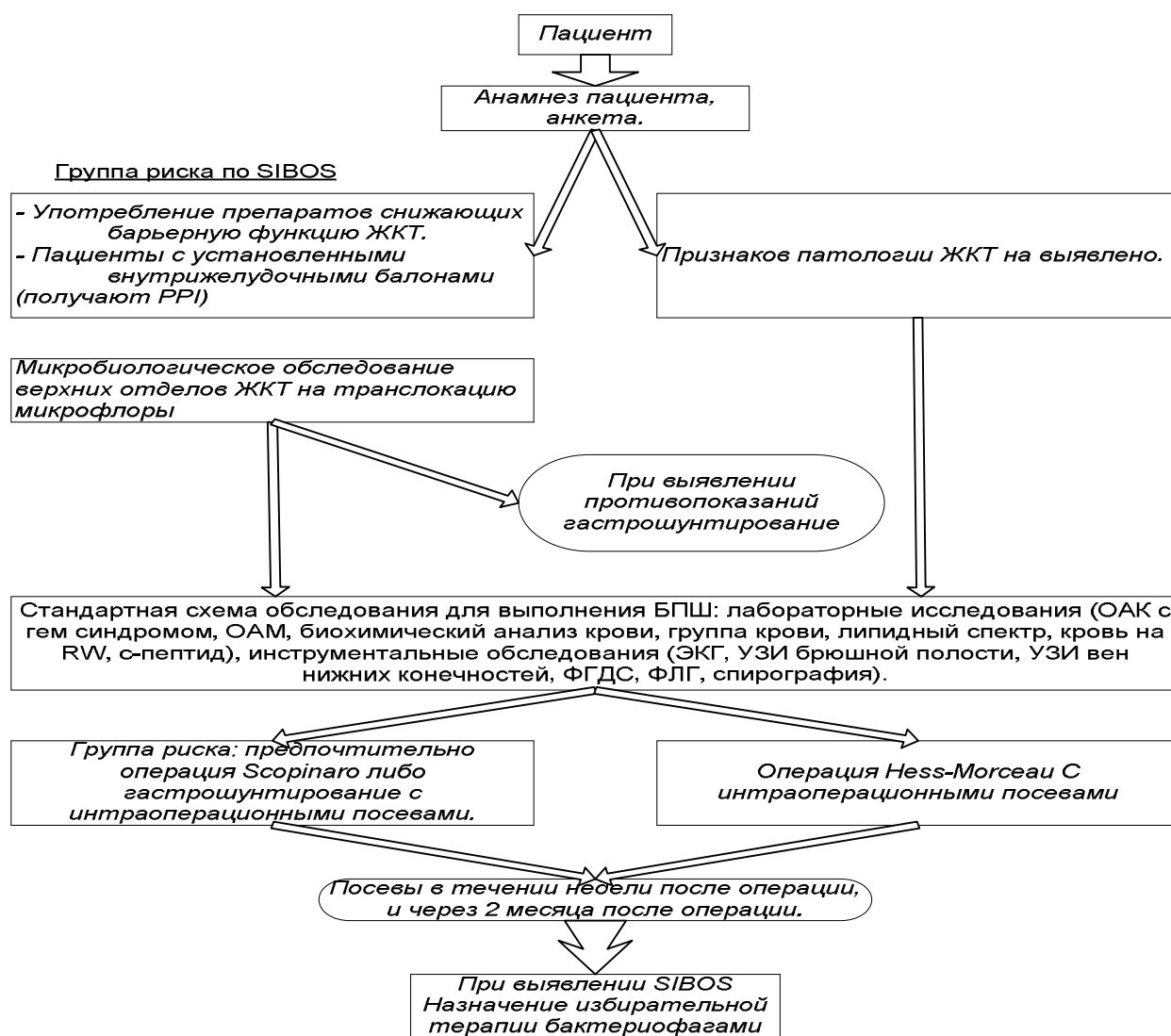


Рис 2. Лечебно тактический алгоритм билиопанкреатического шунтирования

Анализ полученных результатов позволил оценить исходное состояние микрофлоры кишечника, включая анаэробную, влияющее на динамику развития синдрома избыточного бактериального роста, с выделением основных бактериальных фенотипов, ответственных за газообразование и гнилостный запах. В результате выполненных исследований была разработана методика избирательной терапии с применением литических бактериофагов (рис. 2).

Предложенная нами методика, ввиду своей безопасности для пациентов и достаточно простой реализации, может найти научно обоснованное применение в лечении больных с синдромом избыточного бактериального роста.

ВЫВОДЫ

1. Уровень качества жизни у больных с развившемся SIBOS по параметрам физического функционирования, функции толстого кишечника, эмоциональной оценки, функции «верхних» отделов желудочно-кишечного тракта, метеоризма при расчете гастроинтестинального индекса выше в среднем на 21 балл, в основном за счет количественных значений шкал метеоризм и функции толстого кишечника.

2. В 23 % случаев после операции, в связи с развитием SIBOS, развивается диарея, метеоризм, зловонный жидкий стул, что затрудняет социальную адаптацию оперированных больных.

3. Установлено, что данная клиническая картина обусловлена ростом газообразующей и гемолитической микрофлоры.

4. При исследовании *in vitro* угнетение роста газообразующей и гемолитической флоры альфа-нормиксом и пробиотиками малоэффективно, а стандартная терапия антибиотиками и пробиотиками не уменьшает проявления SIBOS у пациентов с наличием «слепой» кишечной петли.

5. Индивидуальный подбор в виде пищевой добавки литических бактериофагов из естественной среды обитания позволяет добиться полного выздоровления с первого курса терапии у 85,7 % оперированных больных.

6. При росте в толстой кишке гемолитического грибка дополнительно требуется назначение противогрибковой терапии. После проведения терапии бактериофагами достоверных различий между группой сравнения и основной группой по уровню качества жизни нет.

7. Разработанный лечебно-тактический алгоритм позволяет своевременно провести отбор больных группы риска развития SIBOS и осуществить отмену препаратов PPI, осуществить индивидуальный подбор бактериофагов для профилактики и купирования SIBOS.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В ближайшем послеоперационном периоде после билиопанкреотического шунтирования следует избегать назначения блокаторов протонной помпы, что позволяет осуществить профилактику транслокации облигатной микрофлоры ниже по кишечнику.

2. При определении пациентов, относящихся к «группе риска» по развитию SIBOS, оправдано либо отказаться от выполнения билиопанкреатического шунтирования в пользу гастрощунтирования.

3. В подобных клинических ситуациях оправдано иметь возможность постоянного до- и послеоперационного мониторинга для регистрации микробного пейзажа, необходимого для подбора литических бактериофагов.

4. Длительное применение антибиотикотерапии не обосновано у данной категории больных до- и после операции, более эффективна тактика антибиотикопрофилактики.

5. При выборе образцов бактериофагов из коллекции литических бактериофагов из естественной среды их обитания, оправдано учитывать значение показателя титра (свыше 10^4 КОЕ/мл) и дозу препарата соотносить с данными клинико-бактериологической ситуации.

6. Применение патогенетически обоснованных литических бактериофагов оправдано начинать через 5-7 дней после операции при выявлении высокого титра гемолитической и газообразующей флоры, в дозе не менее 10^7 - 10^8 БОЕ/мл.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Анищенко В. В., Семенов С. А., Репин В. Е. Лечение синдрома избыточного бактериального роста у больных после билиопанкреатического шунтирования / **Московский хирургический журнал**. 2011. № 3. С.51-56, автора – 0,25 п.л.

2. Анищенко В.В., Репин В.Е., **Семенов С.А.**, Хальзов А.В., Шмакова Е.А. Проблемы избыточного роста микрофлоры в условиях мальабсорбции после билиопанкреатического шунтирования при морбидном ожирении // Медицина в Кузбассе. 2009. № 8. С. 10-11, автора – 0,05 п.л.

3. Анищенко В. В., **Семенов С. А.**, Хальзов А. В. Билиопанкреатическое шунтирование – анализ послеоперационных осложнений // Медицина в Кузбассе. 2009. № 8. С. 11-12, автора – 0,10 п.л.

4. Анищенко В. В., **Семенов С. А.** Первый опыт лапароскопических операций Scopinaго (билиопанкреатического шунтирования) при сахарной диабете II типа // Альманах института имени А.А. Вишневого. Т. 5, № 1. 2010. С. 242-243, автора – 0,13 п.л.

5. Анищенко В. В., Репин В. Е., **Семенов С. А.**, Хальзов А. В., Шмакова Е. А. Проблемы энтеробиоза кишечника и уровня качества жизни после билиопанкреатического шунтирования. // Анналы хирургии. Приложение. Хирургическое лечение ожирения : материалы симпозиума. Москва, 2009. С. 9-10, автора – 0,05 п.л.

6. Хальзов А.В., Анищенко В. В., **Семенов С.А.** Билиопанкреатическое шунтирование – анализ послеоперационных осложнений // Анналы хирургии. Приложение. Хирургическое лечение ожирения : материалы симпозиума. Москва, 2009. С. 71-72, автора – 0,10 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
АГ	– артериальная гипертензия
СД 2	– сахарный диабет тип 2
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ИМТ	– индекс массы тела
МТ	– масса тела
ЕИШ	– еюноилеошунтирование
ГШ	– гастрощунтирование
БППШ	– билиопанкреатическое шунтирование
ВГП	– вертикальная гастропластика

КОЕ/мл – колониеобразующие единицы/мл аспирата
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ММК – мигрирующий моторный комплекс
БН – билиарная недостаточность
SIBOS – Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome (синдром избыточного бактериального роста).