

# Роль микрофлоры в развитии колита отключенных отделов толстой кишки

М.Д. Ардатская<sup>1</sup>, Г.М. Китчиева<sup>2</sup>, С.И. Ачкасов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,

<sup>2</sup>ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» Минздравсоцразвития России

Цель настоящего исследования: оценить состояние микрофлоры отключенных отделов толстой кишки в зависимости от сроков ее выключения и установить роль нарушения микробного ценоза в развитии диверсионного колита для разработки адекватных лечебных мероприятий.

Обследовано 158 пациентов, перенесших операции с отключением дистальных отделов толстой кишки из кишечного пассажа, которые находились на лечении в Государственном научном центре колопроктологии за период с 2005 по 2008 г., из них 59 человек на фоне лечения колита отключенных отделов толстой кишки [санационные мероприятия и комбинированное лечение препаратами 5-АСК и лактулозой (Дюфалак)].

Патология верифицирована эндоскопическим и морфологическим исследованиями.

Всем пациентам была проведена оценка состояния микрофлоры функционирующих (в качестве параметров сравнения) и отключенных отделов толстой кишки по результатам традиционного микробиологического исследования кишечного содержимого и исследования короткоцепочечных жирных кислот методом газожидкостного хроматографического анализа.

На основании результатов проведенного комплексного исследования выявлены выраженные изменения микробиоценоза в отключенных отделах толстой кишки. Установлен их непосредственный вклад в развитие колита отключенной кишки, требующий обязательной коррекции с применением противовоспалительных средств на основе 5-АСК и препаратов, влияющих на микробиоценоз (в первую очередь препаратов лактулозы).

**Ключевые слова:** колит отключенных отделов толстой кишки (диверсионный колит), микробиоценоз, бактериологическое исследование, короткоцепочечные жирные кислоты, 5-АСК, лактулоза (Дюфалак).

Purpose: To assess the state of microflora in nonfunctioning parts of the colon depending on terms of nonfunctioning, as well as to determine the role of microbiocenotic impairments in developing diversion colitis so as to prescribe adequate curative measures.

158 patients who had undergone surgery with locking distal parts of the colon out of intestinal passage have been treated and examined at the State Research and Clinical Center of Coloproctology from 2005 till 2008. 59 of them who had locked-out parts of the colon were treated for colitis: sanation and combined therapy with preparations 5-ASK and Lactulose (Duphalac).

Their pathology was verified endoscopically and morphologically.

In all patients the state of microflora in functioning (as controls) and locked-out parts of the colon were tested using traditional microbiological examination of intestinal mass and one of the techniques of gas-liquid chromatography.

Results of this complex examination have shown marked changes in microbiocenosis in nonfunctioning parts of the colon. These parts were found to have a direct impact at developing colitis in locked-out parts of the intestine which require a compulsory correction with anti-inflammatory preparations based on 5-ASK and with preparations correcting microbiocenosis (Lactulose, first of all).

**Key words:** colitis of locked-out parts of the colon, diversion colitis, microbiocenosis, bacteriological examination, short-chain fatty acids, 5-ASK, Lactulose (Duphalac).

В мире наблюдается рост числа пациентов с заболеваниями толстой кишки, требующими хирургического лечения, среди которых основное место занимают рак толстой кишки, дивертикулярная болезнь ободочной кишки и травмы толстой кишки. Однако, несмотря на развитие современных методов диагностики и лечения, тенденции к уменьшению числа больных с осложненным течением заболеваний толстой кишки не наблюдается. Это диктует необходимость применения многоэтапного хирургического лечения, снижающего число осложнений и послеоперационную летальность [3–5].

Восстановление кишечной непрерывности в последующем проводится с целью социально-трудовой реабилитации и улучшения качества жизни «стомированных» больных.

Реконструктивно-восстановительные операции на кишечнике относятся к наиболее сложным и травматичным хирургическим вмешательствам. При этом развитие воспалительного процесса в отключенных отделах толстой кишки может служить препятствием к выполнению реконструктивно-восстановительного лечения, так как риск развития послеоперационных осложнений достигает 23,7% [2, 7, 25].

Первое упоминание о воспалительных изменениях в отключенной толстой кишке принадлежит В.С. Морсон [20]. В последующем в мировой литературе периодически появлялись публикации, описывающие воспалительные изменения в дистальных отделах толстой кишки [13, 15, 16, 19, 22, 26, 27], но впервые термин «диверсионный колит» был предложен D.J. Glotzer и соавт. в 1981 г. [17].

На протяжении многих лет специалистами подчеркивалась роль бактериальной микрофлоры в возникновении воспалительных изменений в отключенных отделах толстой кишки. В качестве основного звена в патогенезе диверсионного колита рассматриваются качественные и количественные изменения состава микрофлоры, приводящие к нарушению защитной функции слизистой оболочки отключенных отделов толстой кишки на фоне «энергетического голодания», обусловленного дефицитом короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), участвующих в поддержании энергообеспечения эпителия, роста и дифференцировки колоноцитов, блокировке адгезии патогенов, активации местного иммунитета и др., способствующих развитию хронического воспаления [9–14, 18, 19, 23, 24, 26].

C. Neut и соавт. (1997) выдвинули теорию повреждения клеток слизистой оболочки оксидом азота, также яв-

ляющимся одним из метаболитов микрофлоры, концентрация которого увеличивается в отключенной кишке на фоне ослабления питания колоноцитов за счет дефицита КЖК [21].

Несмотря на экспериментальные работы, клинические исследования, посвященные изучению данного вопроса, не проводилось.

Таким образом, изучение механизмов развития хронического воспалительного процесса в отключенных отделах и разработка патогенетически обоснованных методов лечения диверсионного колита с целью оптимизации подготовки больных к реконструктивно-восстановительным операциям являются актуальными вопросами современной колопроктологии.

Цель исследования: оценить состояние микрофлоры отключенных отделов толстой кишки в зависимости от сроков ее выключения и установить роль нарушения микробного ценоза в развитии диверсионного колита для разработки адекватных лечебных воздействий.

### Материалы и методы

В основу работы положен анализ наблюдений и лечения 158 пациентов, перенесших операции с отключением дистальных отделов толстой кишки из кишечного пассажа, которые находились на лечении в Государственном научном центре колопроктологии за период с 2005 по 2008 г.

Поводом к проведению первого этапа многоэтапного хирургического лечения у данных пациентов явились различные заболевания ободочной и прямой кишки: рак толстой кишки (РТК) – 81 человек (51,3%), дивертикулярная болезнь ободочной кишки – 68 (43%), травма толстой кишки – 9 (5,7%).

Среди обследованных больных были 85 (53,8%) мужчин и 73 (46,2%) женщины. Возраст пациентов колебался от 16 до 83 лет, средний возраст составил  $57,4 \pm 12,7$  года.

В исследование включали пациентов, которым ранее были выполнены различные по объему резекции толстой кишки с формированием стомы, с длиной отключенных отделов толстой кишки не менее 10 см. При этом все вмешательства были выполнены с радикальным удалением опухоли или ликвидацией источника воспалительного процесса (при дивертикулярной болезни, раке и травме толстой кишки).

Критериями исключения явились: признаки рецидива заболевания и интраабдоминального источника воспаления.

109 (69,0%) больных перенесли операцию Гартмана с формированием одноствольных колостом. У 49 (31,0%) пациентов операция завершалась наложением двухствольной илео- или трансверзостомы.

В 101 (63,9%) наблюдении отключенными отделами толстой кишки являлись прямая и сигмовидная кишка, в то время как на изолированный отдел прямой кишки пришлось 23 (14,5%) случая, и 21,6% наблюдений приходилось на оставшиеся левые отделы толстой кишки.

Пациенты были распределены на несколько подгрупп в зависимости от сроков отключения толстой кишки из кишечного пассажа: до 3 мес количество больных составило 19 человек (12,0%), 4–6 мес – 22 (13,9%), 7–9 мес – 24 (15,2%), 10–12 мес – 31 (19,6%), 13–18 мес – 30 (19,0%), 19 мес и более – 32 (20,3%).

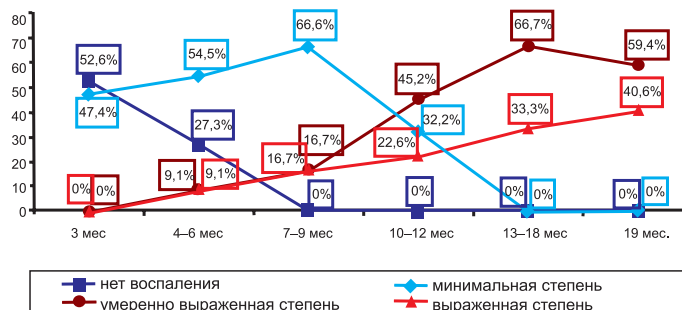


Рис. 1. Зависимость степени выраженности воспалительных изменений в отключенных отделах от сроков их выключения из пассажа.

По результатам эндоскопического и морфологического исследований была прослежена зависимость степени выраженности воспалительных изменений от сроков отключения толстой кишки из пассажа, представленная на рис. 1.

Как видно на рисунке, с увеличением срока выключения нарастает выраженность воспаления в отключенных отделах и, начиная с 7 мес, отмечается достоверное увеличение числа пациентов с умеренно и значительно выраженными воспалительными изменениями.

Пациентам с колитом отключенной кишки перед реконструктивно-восстановительными вмешательствами проводилась предоперационная подготовка.

В зависимости от варианта терапии больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были включены 34 пациента с умеренно и значительно выраженной степенью колита отключенной кишки: женщин было 18 (52,9%), мужчин – 16 (47,1%). Возраст больных варьировал от 38 до 72 ( $52,5 \pm 6,4$ ) лет. Срок выключения различных отделов толстой кишки из естественного пассажа составил 6–18 ( $9,9 \pm 2,6$ ) мес. Протяженность отключенных отделов толстой кишки колебалась от 10 до 75 ( $23,6 \pm 5,2$ ) см. Одноствольные сигмостомы имели место у 25 (73,5%) человек, двухствольные трансверзостомы – у 9 (26,5%).

У данных больных схема терапии заключалась во введении в отключенные отделы толстой кишки отвара цветов ромашки с температурой не выше  $25^\circ\text{C}$  с помощью клизмы дважды в день с интервалом 12 ч.

Во 2-ю группу были включены 25 пациентов с умеренно и значительно выраженной степенью колита отключенной кишки. Женщин было 14 (56,0%), мужчин – 11 (44,0%). Возраст больных варьировал от 47 до 74 ( $59,9 \pm 7,8$ ) лет. Срок выключения различных отделов толстой кишки из естественного пассажа составил 12–18 ( $14,2 \pm 3,5$ ) мес. Протяженность отключенных отделов толстой кишки колебалась от 12 до 70 ( $25,2 \pm 7,2$ ) см. Одноствольные сигмостомы имели место у 20 (80,0%) человек, двухствольные трансверзостомы – у 5 (20,0%).

Схема терапии в данной группе заключалась в санации и гидромассаже отключенных отделов отваром ромашки в количестве от 100 до 400 мл продолжительностью до 15 мин. Спустя 2 ч после эвакуации жидкости из отключенных отделов, в задний проход вводили препарат «Дюфалак» в примерном расчёте 1 мл на 1 см длины отключенных отделов, что в среднем составило 25 мл. Спустя 12 ч процедуру повторяли. Кроме того, на ночь выполняли введение через задний проход 15 г ректальной суспензии месалазина, содержащей 1 г активного вещества.

**Частота обнаружения различных видов микроорганизмов в функционирующих отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента операций**

Вид микроорганизмов	Сроки отключения, мес					
	1–3	4–6	7–9	10–12	13–18	≥19
Облигатная (главная, автохтонная, резидентная) микрофлора, %						
Бифидобактерии (108-9)	76,4	73,7	62,6	33,3*	31,6*	25,0*
Бактероиды (108-9)	84,2	75,0	64,7	27,8*	23,5*	25,0*
Лактобактерии (106-7)	89,5	62,6	64,7	31,6*	27,8*	22,2*
Клостридии (108-9)	33,3	41,2	27,8	17,7*	16,7*	31,6*
Факультативная (добавочная, сопутствующая) микрофлора, %						
Энтерококки (105-106)	8,3	26,3	22,2	76,4*	62,6*	73,7*
Эшерихии типичные (106)	75,0	31,6	22,2	11,8*	12,5*	15,8*
Остаточная (аллохтонная) микрофлора, %						
Сапрофитные стафилококки ( <i>S.saprophyticus</i> ) (≤103)	25,0	26,3	16,7	70,6*	75,0*	84,2*
Метаболические эшерихии неактивные (≤103)	16,7	21,1	11,8	25,0	12,5	33,3*
Протей обыкновенный (≤103)	0	21,1	22,2	23,5	25,0	26,3
<i>Proteus mirabilis</i> (≤103)	0	15,8	11,1	11,8	25,0*	26,3*
Энтеробактеры (≤104)	10,5	16,7	23,5	25,0	62,6*	84,2*
Цитробактерии (≤103)	0	8,3	16,7*	23,5*	41,2*	75,0*
Клебсиелла (≤103)	0	11,8	25,0*	27,8*	62,6*	73,7*
Кандиды (≤103)	0	11,7	16,7	16,7	25,0*	31,6*
Иерсинии (0)	0	0	8,3	22,2*	75,0*	89,5*

\*  $p < 0,005$ .

Оценка эффективности терапии проводилась по динамике клинических симптомов и результатам эндоскопических исследований.

Купирование жалоб (ложные позывы на дефекацию, чувство тяжести, выделение слизи) в 1-й группе отмечено на 21–30-й день лечения, во 2-й группе – к 14-му дню лечения.

Согласно эндоскопическим данным к 30-му дню от начала лечения в 1-й группе больных регистрировалась минимальная степень выраженности колита отключенной кишки при сохранении контактной кровоточивости у 14 (41,2%) пациентов. Тогда как во 2-й группе у всех 25 пациентов к 14-м суткам от начала лечения признаки воспаления в отключенных отделах были в основном ликвидированы и эндоскопическая картина соответствовала минимальной степени активности колита отключенной кишки, что свидетельствовало о явном преимуществе второго варианта терапии.

Всем пациентам была проведена оценка состояния микрофлоры функционирующих (в качестве параметров сравнения) и отключенных отделов толстой кишки по результатам традиционного микробиологического исследования кишечного содержимого и исследования КЖК методом газожидкостного хроматографического анализа [1].

### Результаты и обсуждение

*Результаты изучения просветного микробиоценоза различных отделов толстой кишки по данным бактериологического исследования.*

Всем пациентам были выполнены бактериологические исследования просветной микрофлоры. Методика соответствовала регламенту отраслевого стандарта (В.М. Бондаренко, 2007). При изучении микрофлоры функционирующих и отключенных отделов толстой кишки были оценены 3 группы микроорганизмов, представляющих облигатную (резидентную), факультативную (добавочную) и остаточную (аллохтонную) микрофлору (по классификациям Н. Haenel, 1970, Л.С. Безруковой, 1975).

Частота обнаружения различных видов микроорганизмов в функционирующих отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента оперативного вмешательства представлена в табл. 1, из которой видно, что в содержимом функционирующих отделов отмечалось снижение представителей облигатной и факультативной микрофлоры, достигая достоверных отличий к 10-му месяцу.

При этом представители остаточной микрофлоры (клебсиеллы, цитробактерии, кандиды, протей обыкновенный, энтеробактер и др.) в содержимом функционирующих отделов стали определяться в сроки от 4 мес после операции. Достоверное повышение частоты выделения вышеуказанных микроорганизмов выявлено у большинства пациентов спустя 13 мес после операции ( $p=0,0001$ ) (табл. 1).

Остаточные микроорганизмы, в частности неферметирующие бактерии, стафилококки (*S. aureus*), синегнойные палочки (*Ps. aeruginosa*), пастереллы, аэробные бактерии, энтеробактеры и эшерихии с гемолизирующими свойствами, не были выявлены ни в одном из наблюдений в различные сроки выключения толстой кишки из естественного пассажа.

В отключенных отделах толстой кишки наблюдались более выраженные изменения в составе просветной микрофлоры (табл. 2).

Представители облигатной микрофлоры (бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды) отсутствовали уже с 1-го месяца отключения. Также было отмечено снижение частоты обнаружения факультативной микрофлоры (типичные эшерихии).

При этом микроорганизмы остаточной микрофлоры определялись уже с 1-го месяца (протей, клебсиеллы, энтеробактерии, метаболические эшерихии, энтеробактеры и эшерихии с гемолизирующими свойствами). Серации и иерсинии выявлены с 7–9 мес выключения кишки из естественного пассажа. Достоверное увеличение количества остаточных микроорганизмов наблюдалось в сроки от 10 мес со времени выключения дистальных отделов толстой кишки из пассажа ( $p=0,026$ ).

Таблица 2

Частота обнаружения различных видов микроорганизмов в отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков ее отключения из кишечного пассажа

Вид микроорганизмов	Срок наблюдения, мес					
	1–3	4–6	7–9	10–12	13–18	19–48
Облигатная (главная, автохтонная, резидентная) микрофлора, в %						
Бифидобактерии (108-9)	0	0	0	0	0	0
Бактероиды (108-9)	0	0	0	0	0	0
Лактобактерии (106-7)	0	0	0	0	0	0
Факультативная (добавочная, сопутствующая) микрофлора, в %						
Эшерихии типичные (106)	25,0	16,7	11,5	5,9	8,3	4,0
Энтерококки ( $\leq 106$ )	5,9	8,5	9,1	22,2*	29,6*	38,5*
Остаточная (аллохтонная) микрофлора, в %						
Метаболические эшерихии неактивные ( $\leq 103$ )	8,2	11,5	20,0*	26,3	36,8	58,8
Энтеробактеры ( $\leq 103$ )	5,9	6,7	7,3	14,0	28,0*	25,4*
Сапрофитные стафилококки ( <i>S.saprophyticus</i> ( $\leq 103$ ))	4,0	4,0	8,5*	15,4*	16,7*	26,3*
Клебсиеллы ( $\leq 104$ )	7,6	11,5	25,5*	58,0*	92,6*	92,3*
Серации ( $\leq 103$ )	0	0	4,0	5,9	7,4	15,4*
Протей обыкновенный ( $\leq 103$ )	0	5,9	8,0	10,5	14,0	15,4
Энтеробактеры с гемолизирующими свойствами (0)	4,0	4,0	5,9	7,4	8,3	11,5*
Стафилококки ( <i>S.aureus</i> ) (0)	0	0	0	4,0	10,5*	22,2*
Синегнойные палочки ( <i>Ps. aeruginosa</i> ) (0)	0	0	0	4,4	8,7	16,4
Эшерихии с гемолизирующими свойствами (0)	4,4	5,9	9,1	15,4	19,2*	22,2*
Иерсинии (0)	0	0	4,0	5,4	10,5	15,4*
Пастереллы (0)	0	0	0	4,0	7,4	11,1*

\* $p < 0,005$ /

Таким образом, при изучении микрофлоры бактериологическим методом были обнаружены выраженные дисбиотические изменения в отключенных отделах толстой кишки, где облигатная микрофлора была вытеснена микроорганизмами остаточной микрофлоры. В сроки от 10 мес после оперативного вмешательства микрофлора отключенных отделов полностью была представлена остаточными микроорганизмами, которые оказывают выраженное специфическое повреждающее действие на слизистую оболочку толстой кишки за счёт выработки как эндо-, так и экзотоксинов [6], что, по нашему мнению, вызывает и поддерживает хроническое воспаление.

Результаты изучения КЖК методом газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализа) в функционирующих и отключённых отделах толстой кишки.

Абсолютное суммарное содержание КЖК в функционирующих и отключённых отделах снижалось пропорционально срокам выключения их из естественного пассажа: в функционирующих отделах ободочной кишки – с  $0,416 \pm 0,010$  мг/г (1 мес) до  $0,311 \pm 0,008$  мг/г ( $\leq 19$  мес);

в отключенных отделах толстой кишки – с  $0,400 \pm 0,011$  мг/г (1 мес) до  $0,212 \pm 0,009$  мг/г ( $\leq 19$  мес) ( $p = 0,007$ ). Причем достоверное снижение абсолютной концентрации отмечалось в отключенных отделах толстой кишки уже в сроки от 7 мес (рис. 2).

Установленные изменения могут быть связаны как с количественным и качественным изменением состава пристеночных микроорганизмов, так и с изменением среды их обитания, уменьшением количества функционирующих колоноцитов и другими причинами.

Для объективизации полученных данных нами были рассчитаны профили уксусной ( $C_2$ ), пропионовой ( $C_3$ ) и масляной ( $C_4$ ) кислот, вносящих основной вклад в общий пул кислот, т.е. относительное содержание отдельных кислот в общем пуле, не зависящее ни от количества продуцирующих и утилизирующих метаболиты микроорганизмов, ни от числа эпителиоцитов, а также значение анаэробного индекса (АИ), отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды. АИ= отношение содержания суммы более восстановленных кислот ( $C_3$  и  $C_4$ ) к содержанию менее восстановленной уксусной кислоты.

Установлено, что относительное содержание уксусной кислоты в отключённых отделах снижалось с линейной зависимостью от сроков выключения толстой кишки из пассажа (рис. 3): в функционирующих отделах ободочной кишки – с  $0,750 \pm 0,009$  (1 мес) до  $0,730 \pm 0,005$  ед. ( $\leq 19$  мес), в отключенных отделах – с  $0,756 \pm 0,011$  (1 мес) до  $0,590 \pm 0,006$  ед. ( $\leq 19$  мес) ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,002$ ). Причем достоверное снижение относительного содержания уксусной кислоты отмечается в отключенных отделах толстой кишки уже в сроки от 2–3 мес.

Снижение профиля уксусной кислоты указывает, с одной стороны, на снижение метаболической активности пристеночной облигатной, в том числе молочнокислой, флоры (бифидо- и лактобактерий) [6], что соотносится с результатами бактериологических исследований. С другой стороны, уксусная кислота является необходимым субстратом для энергообеспечения колоноцитов и ее снижение приводит к энергодефициту последних [1, 6, 10, 11, 23, 24].

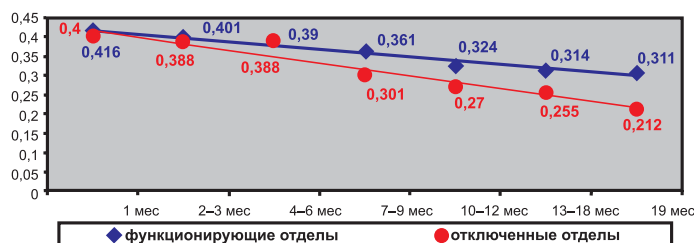


Рис. 2. Динамика абсолютных концентраций КЖК в функционирующих и отключённых отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.

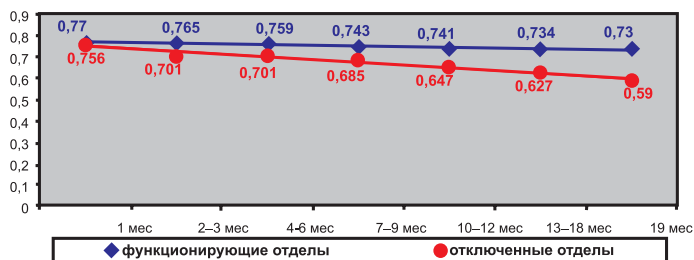


Рис. 3. Динамика относительного содержания уксусной кислоты в функционирующих и отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.

Динамика относительного содержания пропионовой и масляной кислот в функционирующих и отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков выключения представлены на рис. 4 и 5, из которых видно, что происходит нарастание данных параметров с увеличением сроков выключения толстой кишки из естественного пассажа.

Так, относительное содержание пропионовой кислоты в функционирующих отделах ободочной кишки увеличивается с  $0,137 \pm 0,005$  (1 мес) до  $0,169 \pm 0,005$  ед. ( $\leq 19$  мес), масляной кислоты – с  $0,093 \pm 0,004$  (1 мес) до  $0,101 \pm 0,005$  ед. ( $\leq 19$  мес).

В отключенных отделах относительное содержание пропионовой кислоты увеличивается с  $0,145 \pm 0,005$  (1 мес) до  $0,245 \pm 0,005$  ед. ( $\leq 19$  мес), масляной кислоты – с  $0,099 \pm 0,008$  (1 мес) до  $0,165 \pm 0,005$  ед. ( $\leq 19$  мес) ( $p=0,04$ ). Причем достоверные изменения данных параметров в отключенных отделах толстой кишки отмечаются начиная со 2–3-го месяца после операции (см. рис. 4, 5). Изменения содержания данных кислот в отключенных отделах толстой кишки более значимы.

Повышение уровней пропионовой и масляной кислот, с одной стороны, свидетельствует об активизации строгих анаэробов – продуцентов вышеуказанных кислот, в частности родов бактероидов, фузобактерий, эубактерий, клостридий, причем их факультативных и остаточных штаммов [1, 6]. К такому же выводу приводит и анализ значений анаэробного индекса, отклоняющихся в сторону резко отрицательных величин: АИ отключенных отделов – с  $-0,393 \pm 0,009$  (1 мес) до  $-0,695 \pm 0,012$  ед. ( $\leq 19$  мес), АИ функционирующих отделов – с  $-0,298 \pm 0,010$  (1 мес) до  $-0,370 \pm 0,013$  ед. ( $\leq 19$  мес), указывающих на изменение среды обитания микрофлоры, способствующих активизации анаэробных микроорганизмов. При этих значениях происходит блокирование терминальных ферридоксинсодержащих дыхательных ферментов облигатных анаэробов, и на этом фоне начинают активно продуцироваться остаточные (условно-патогенные) микроорганизмы [1, 6].

С другой стороны, пропионовая и масляная кислоты участвуют в обеспечении нормальной пролиферации и дифференцировки колоноцитов, микроциркуляции в кишечной стенке и, таким образом, наблюдаемые изменения этих кислот могут быть объяснены с позиции нарушения их утилизации эпителиоцитами, что и приводит к негативным последствиям.

Причем наиболее значимые изменения отмечаются со стороны удельного содержания масляной кислоты, являющейся основным протектором эпителиальных клеток кишечника.

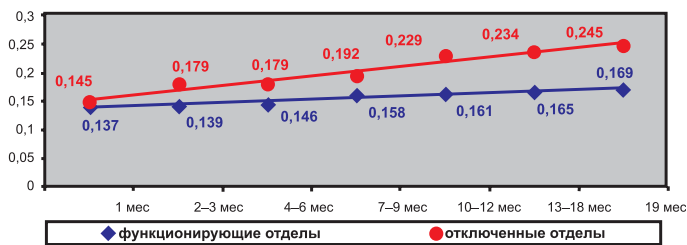


Рис. 4. Динамика относительного содержания пропионовой кислоты в функционирующих и отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.

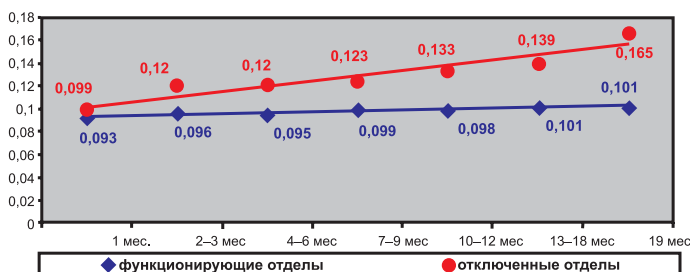


Рис. 5. Динамика относительного содержания масляной кислоты в функционирующих и отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.

Ее изменение свидетельствует о развитии так называемого блока окисления бутирата, который инициируется и/или усугубляется интестинальной потерей жидкости и нарушением обмена ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{H}^+$ , повышенным образованием условно-патогенными микроорганизмами сернистого водорода, являющегося ингибитором метаболизма масляной кислоты [1, 14].

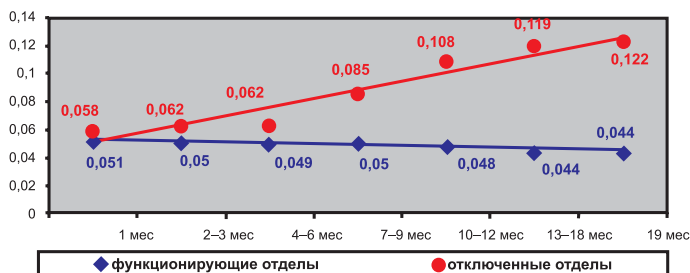
Таким образом, изменение утилизации в первую очередь масляной кислоты клетками эпителия может приводить к развитию изменений слизистой оболочки отключенных отделов толстой кишки, проявляющихся эндоскопическими и морфологическими признаками колита отключенной кишки.

Были изучены суммарное относительное содержание изокислот ( $\Sigma \text{Cn}$ ) и отношение изовалериановой кислоты к валериановой ( $\text{iC5/C5}$ ) (рис. 6, 7).

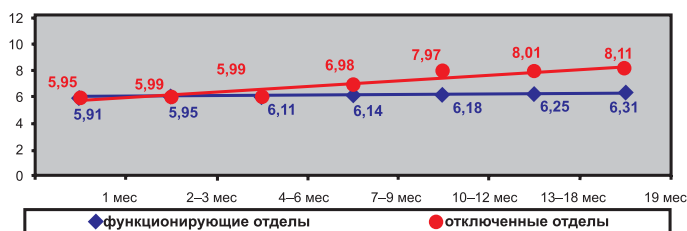
При этом установлено, что суммарное относительное содержание изокислот незначительно снижается в функционирующих отделах – с  $0,051 \pm 0,004$  (1 мес) до  $0,044 \pm 0,003$  ед. ( $\leq 19$  мес). В отключенных отделах толстой кишки происходит увеличение данного показателя – с  $0,058 \pm 0,005$  (1 мес) до  $0,122 \pm 0,005$  ед. ( $\leq 19$  мес) ( $p=0,0001$ ). Причем достоверные изменения изокислот выявляются в отключенных отделах толстой кишки начиная со 2–3-го месяца после операции.

Динамика относительного содержания изовалериановой и валериановой кислот увеличивается пропорционально срокам выключения (см. рис. 7). При этом достоверные изменения отмечены с 7 мес наблюдения.

Повышение уровня изокислот может быть объяснено с позиции изменения протеолитической активности микроорганизмов, так как известно, что *E. coli* с измененными свойствами, некоторые бациллы, стрепто- и стафилококки (повышение которых отмечается при бактериологическом исследовании) являются сильнейшими протеолитиками.



**Рис. 6.** Динамика суммарного относительного содержания изокислот в функционирующих и отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.



**Рис. 7.** Динамика относительного содержания изовалериановой кислоты в функционирующих и отключенных отделах толстой кишки в зависимости от сроков с момента выполнения операции.

С другой стороны, повышенная способность микроорганизмов утилизировать белки объясняется увеличением в просвете отключенных отделов слизи, которая представляет собой молекулы, в которых боковые поли- и олигосахаридные звенья прикреплены к полипептидному остову, являющиеся метаболическим питательным субстратом для протеолитической микрофлоры, утилизирующей белки и продуцирующей изомеры КЖК (Ардатская М.Д., 2003).

Достоверное увеличение концентрации изовалериановой и валериановой кислот в отключенных отделах толстой кишки, по нашему мнению, может быть обусловлено активностью гемолитических микроорганизмов (гемолитические штаммы аэробов – *E. coli* и анаэробов – некоторые штаммы клостридий, бактероидов и др.) вследствие увеличения кровотока кишечной стенки, наличия геморрагий, микроэрозий и язв слизистой оболочки [1, 6].

Таким образом, анализ параметров КЖК свидетельствует о нарушении микробиоценоза, сопровождающемся изменением продукции метаболитов, необходимых для поддержания нормального функционирования эпителиоцитов, что может рассматриваться в качестве одного из звеньев механизма развития колита отключенной кишки.

Результаты изучения КЖК в отключенных отделах толстой кишки на фоне лечения представлены в табл. 3, из которой видно, что у пациентов 2-й группы после лечения отмечено достоверное изменение суммарного содержания кислот, относительного

содержания  $C_2-C_4$  кислот, значений анаэробного индекса, суммарного относительного содержания изокислот и отношения изовалериановой кислоты к валериановой в сторону нормальных значений.

В 1-й группе пациентов статистически значимые различия достигнуты только по суммарному содержанию КЖК, но все же фиксируется положительная тенденция к стабилизации других параметров КЖК.

Полученные изменения у пациентов 2-й группы свидетельствуют о выраженной тенденции к восстановлению микробиоценоза отключенных отделов толстой кишки, тенденции к нормализации продукции и утилизации данных кислот эпителиоцитами, что соотносится с клинической и эндоскопической картиной.

Данные изменения достигнуты, с одной стороны, применением препаратов 5-аминосалициловой кислоты – месалазина, который ингибирует активность нейтрофильной липооксигеназы и синтез метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов и лейкотриенов), являющихся медиаторами воспаления, с другой – адекватной коррекцией микробиоценоза отключенных отделов толстой кишки препаратом лактулозы (Дюфалак).

Препарат представляет собой не всасывающийся и не переваривающийся в тонкой кишке синтетический дисахарид лактулозу (4-О-β-D-galactopyranosyl-D-fructose), который подвергается бактериальной ферментации и гидролизу до фруктозы и галактозы, а в последующем до оксикислот (молочной) и КЖК (уксусной, пропионовой и масляной) [8].

Бактериальное расщепление осуществляется сахаролитическими микроорганизмами (в том числе бифидобактериями и лактобактериями), что приводит к увеличению их биомассы. Кроме того, в результате изменения pH происходит угнетение протеолитической флоры, продуцирующей токсины и другие повреждающие агенты, и создается благоприятный фон для роста в отключенных отделах облигатной микрофлоры. С другой стороны, полученные в результате сахаролитического брожения КЖК дают целый ряд полезных эффектов не только для самой микрофлоры, но и для данного биотопа: энергетическое, протективное, антипролиферативное, противовоспалительное и другое действие в отношении эпителиальных клеток отключенной кишки.

Таблица 3

**Содержание абсолютных концентраций ( $C_2-C_5$ ) кислот (в мг/г), профили КЖК с числом атомов углерода ( $pC_2-pC_4$ ) и отношение изокислот и изовалериановой кислоты к валериановой в отключенных отделах толстой кишки**

Показатель	Нормальные значения	До лечения	После лечения	
			1-я группа	2-я группа
$\Sigma$ (мг/г)	0,418±0,011	0,273±0,012	0,301±0,014*	0,392±0,015*
pC2	0,779±0,011	0,641±0,004	0,660±0,006	0,722±0,008*
pC3	0,134±0,005	0,231±0,007	0,218±0,006	0,174±0,004*
pC4	0,087±0,005	0,128±0,009	0,122±0,004	0,104±0,003*
АИ	-0,284±0,015	-0,560±0,023	-0,515±0,019	-0,385±0,019*
iCn/Cn	0,054±0,004	0,102±0,007	0,091±0,006	0,071±0,006*
iC5/C5	5,77±0,43	7,93±0,41	7,05±0,39	5,11±0,35*

\*p≤0,05.

Таким образом, при проведении комплексного консервативного лечения отключённых отделов противовоспалительными препаратами и средствами для коррекции нарушенного микробиоценоза (лактолозы) у пациентов наблюдается быстрая ликвидация клинико-эндоскопических признаков колита отключенной кишки даже при значительно выраженной степени воспалительного процесса.

При этом, несмотря на недостаточную эффективность применения санационных мер в 1-й группе пациентов, все же можно рекомендовать данную схему при минимальных воспалительных изменениях слизистой оболочки отключенной кишки, а также при невозможности использования других мероприятий по разным причинам.

### Заключение

Таким образом, можно констатировать выраженные изменения микробиоценоза в отключенных отделах толстой кишки и их непосредственный вклад в развитие воспаления отключенной кишки.

Выключение из естественного пассажа всей толстой кишки или ее части приводит к критическим изменениям привычной среды обитания микроорганизмов. Количество облигатных микроорганизмов постепенно уменьшается, и они замещаются остаточной микрофлорой. Последняя оказывает выраженное повреждающее действие на слизистую оболочку толстой кишки за счёт выработки эндо- и экзотоксинов и других токсических метаболитов, что приводит к развитию хронического воспаления.

С другой стороны, резко снижается продукция КЖК резидентной флорой, изменяется качественный состав метаболитов, что усугубляет микробиологические нарушения и негативно влияет на эпителиальные клетки кишки, приводя к изменению их трофической базы.

Необходимо отметить, что обратное развитие воспалительного процесса в отключенных отделах толстой кишки вполне возможно путем применения патогенетических лечебных мероприятий, включающих противовоспалительные средства на основе 5-АСК и препараты, влияющие на микробиоценоз (в первую очередь препаратов лактулозы).

### Литература

1. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Докт. дисс. Москва. — 2003. — 300 с.
2. Афендулов А., Цхай Б.В., Шентунов Ю.М., Фетцер В.В., Тарасенко А., Латышев Ю.П. Профилактика осложнений у больных с реконструктивно-восстановительными операциями на ободочной кишке. Материалы первого съезда колопроктологов России с международным участием. Самара. — 2003. — С. 340–341.
3. Воробьев Г.И., Царьков П.В. Кишечные стомы. Москва: МНПИ. — 2001. — С. 90.
4. Воробьев Г.И., Царьков П.В. Основы хирургии кишечных стом. Москва: ЗАО «Издательство «Стольный град»». — 2002. — С. 160.
5. Воробьев Г.И., Саламов К.Н., Насырина Т.А., Орехов. О. О., Ачкасов С.И. Лечебная тактика при дивертикулезе толстой кишки. Хирургия. — 1993, N 10. — С. 46–53.

6. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий. — Пер. с англ. — М.: МИР, 1982.

7. Дезорцев Т.Л. Реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке при ликвидации колостом. Канд. дисс. — 2005, 140 с.

8. Дюфалак (лактолоза). Научная монография. Solvay Pharma. Москва. — 2007. — 100 с.

9. Babidge W.J., Roediger W.E. Nitric oxide effect on colonocyte metabolism: co-action of sulfides and peroxide. *Mol Cell Biochem.* — 2000. Mar; 206 (1–2). — P. 159–67.

10. Basson M.D., Sgambati S.A. Effects of short-chain fatty acids on human rectosigmoid mucosal colonocyte brush-border enzymes. *Metabolism.* — 1998. — Vol. 47. — № 2. — P. 133–134.

11. Basson M.D., Sgambati S.A. Effects of short-chain fatty acids on human rectosigmoid mucosal colonocyte brush-border enzymes. *Metabolism.* — 1998. — Vol. 47. — № 2. — P. 133–134.

12. By Edward M. Kiely, Niyi Ade Ajayi, Robert A. Wheeler, and Marian Malone London, England. *Diversion Procto-Colitis: Response to Treatment With Short-Chain Fatty Acids. Journal of Pediatric Surgery.* — Vol. 36, No 10. — 2001. — P. 1514–17.

13. Chetty R., Hafezi S., Montgomery E. An incidental enterocolic lymphocytic phlebitis pattern is seen commonly in the rectal stump of patients with diversion colitis superimposed on inflammatory bowel disease. *J. Clin. Pathol.* — 2009. — May; 62 (5). — P. 464–7.

14. Dyer J.P., Featherstone J.M., Solomon L.Z., Crook T.J., Cooper A.J., Malone P.S. The effect of short-chain fatty acids butyrate, propionate, and acetate on urothelial cell kinetics in vitro: potential therapy in augmentation cystoplasty. *Pediatr Surg Int.* 2005 Jun.

15. Eggenberger J.C., Farid A. *Diversion Colitis. Curr Treat Options Gastroenterol.* — 2001. Jun; 4 (3). — P. 255–59.

16. Feakins R.M. Correspondence. *Diversion proctocolitis with granulomatous vasculitis in a patient without inflammatory bowel disease. Histopathology.* — 2000. — Vol. 36. — P. 88–93.

17. Glotzer D.J., Glick M.E., Goldman H. Proctitis and colitis following diversion of the fecal stream. *Gastroenterology.* — 1981. Mar; 80 (3). — P. 438–441.

18. Harig J.M., Sergeel K.H., Komorowski R.A., Wood C.M. *Therapy of diversion colitis with short chain-fatty acid irrigation. N. Engl. J. Hed.* — 1989. — Jan. 5. 320 (1). — P. 23–8.

19. Marvin L. *Diversion colitis, Disuse Colitis, and Starvation Colitis. Corman, Miscellaneous Colitides. 2005, 1633–4.*

20. Morson B.C., Dawson I.M.P. *Gastrointestinal Pathology. 1–st ed. London Blackwell. Scientific Publications.* — 1972. — P. 485.

21. Neut C., Guillemot F., Colombel J.F. Nitrate-reducing bacteria in diversion colitis: a clue to inflammation?. *Dis. Dis. Sci.* — 1997. — Dec. 42 (12). — P. 2577–80.

22. Ole Haagen Nielsen, Ben Vainer and Jorgen Rask-Madsen. *Non-IBD and noninfectious colitis. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology.* — 2008. (5), — P. 28–39.

23. Roediger W.E. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut.* — 1980. — 21. — P. 793–8.

24. Roediger W.E. Nitric oxide damage to colonocytes in colitis-by-association: remote transfer of nitric oxide to the colon. *Digestion.* — 2002. — Vol. 65 (4). — P. 191–5. Review.

25. Szczepkowski M., Kobus A., Borycka K. How to treat diversion colitis?—Current state of medical knowledge, own research and experience. *Acta Chir Iugosl.* — 2008. — Vol. 55 (3). — P. 77–81.

И др. авторы.