

Влияние метаболической активности кишечной микрофлоры на нутриционный статус пациентов с сочетанной резекцией кишечника

Л.Н.Костюченко[✉], Т.Н.Кузьмина, О.А.Смирнова, С.Ю.Сильвестрова

ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

Известны изменения кишечной микрофлоры при синдроме короткой тонкой кишки и постколорезекционном синдроме. Однако при сочетании обширной резекции тонкой и толстой кишки сведения получены впервые. Показано, что состояние кишечной микрофлоры является одним из обязательных компонентов диагностики нутриционного статуса при сочетанных тонко-толстокишечных резекциях. Определение активности ее разных представителей позволяет выбрать оптимальную программу энтеральной нутриционной коррекции.

Ключевые слова: кишечная микробиота, нутриционная коррекция, обширная сочетанная тонко-толстокишечная резекция.

[✉]aprilbird2@yandex.ru

Для цитирования: Костюченко Л.Н., Кузьмина Т.Н., Смирнова О.А., Сильвестрова С.Ю. Влияние метаболической активности кишечной микрофлоры на нутриционный статус пациентов с сочетанной резекцией кишечника. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 101–104.

Effects of metabolic activity of the intestinal microflora on the nutritional status of patients with combined bowel resection

L.N.Kostyuchenko[✉], T.N.Kuzmina, O.A.Smirnova, S.Yu.Silvestrova

Moscow Clinical Science-Research Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

There are changes in the intestinal microflora of the syndrome of a short small intestine and postcolectomy syndrome. However, information obtained for the first time with a combination of extensive resection of the small intestine and colon. It is shown that the condition of the intestinal microbiota is one of the essential components of diagnosis of nutritional status in combined bowel and colonic resections. Determination of the activity of its various representatives of the program allows you to select the optimal enteral nutritional correction.

Key words: intestinal microbiota, nutritional correction, combined bowel and colonic resection.

[✉]aprilbird2@yandex.ru

For citation: Kostyuchenko L.N., Kuzmina T.N., Smirnova O.A., Silvestrova S.Yu. Effects of metabolic activity of the intestinal microflora on the nutritional status of patients with combined bowel resection. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 101–104.

Резекция кишечника, особенно его илеоцекальной зоны, приводит к изменению взаимоотношений между тонко- и толстокишечной микробиотой, так как данная зона является «механизмом», предотвращающим обратное поступление толстокишечного содержимого в тонкую кишку. В результате развивается синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, приводящий к избирательному повышению проницаемости мембран энтероцитов для воды, ионов хлора и натрия в просвет кишки с одновременным торможением абсорбции ионов натрия (А.И.Парфенов, 2009), мальабсорбции жиров, желчных кислот (J.Nightingale, 2001; E.Qugley, R.Quera, 2006; А.И.Парфенов, 2009) [1, 2], развитию мальнутриции. Под сочетанной резекцией кишечника в соответствии с известной классификацией (цит. по: Л.Н.Костюченко, 2013) [3] мы понимаем тонко-толстокишечные оперативные вмешательства.

По данным разных авторов, СИБР при разных заболеваниях, в том числе последствиях хирургических вмешательств, развивается в 40–99% (А.И.Парфенов, И.Н.Ручкина, Г.А.Осипов и соавт., 2007; И.В.Маев, А.А.Самсонов, 2008) [4, 5]. Диагностировать данное состояние достаточно сложно. Клиническая картина ИБР на фоне последствий обширной резекции кишечника (диарея, вздутие живота, метеоризм, синдром мальабсорбции) сопровождается нарушением всасывания углеводов (за счет сочетания деградации углеводов бактериями и потери дисахаридазной деятельности ворсинок, расположенных в поврежденной слизистой оболочке – СО энтероцитов). Несмотря на то что посев флоры остается «золотым стандартом» для верификации бактериальной инфекции, для диагностики СИБР исследование культуры микроорганизмов не является «золотым стандартом» (М.Д.Ардатская, 2009) [6]. Этот метод позволяет идентифицировать лишь 10–40% микроорганизмов от всего бактериального сообщества (Р.Ескбург и соавт., 2005) [7], а в условиях ИБР себя не совсем оправдывает (М.Д.Ардатская, 2009) [6]. Развитие СИБР при разных нозологиях описано в ряде фундаментальных исследований (М.Ш.Хубутя,

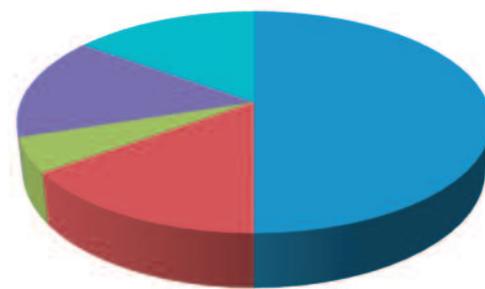
А.И.Салтанов; Т.С.Попова, 2014) [8], где подчеркивается роль развития данного синдрома в дискоординации нутриционного статуса больных. В то же время на фоне обширной тонко-толстокишечной резекции, когда сочетаются два механизма развития СИБР (со стороны тонкой кишки за счет нарушения контроля роста эпителия СО и толстой кишки – за счет конкуренции микрофлоры за питательные вещества), вопрос о взаимосвязи микрофлоры кишечника и нутриционного статуса (механизмов развития этого феномена) продолжает дискутироваться.

Цель исследования – уточнить влияние метаболической активности микрофлоры кишечника на нутриционный статус пациентов с последствиями сочетанной резекции кишечника.

Материалы и методы

В ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы наблюдались 20 пациентов (с 2004 по 2015 г.): 10 мужчин в воз-

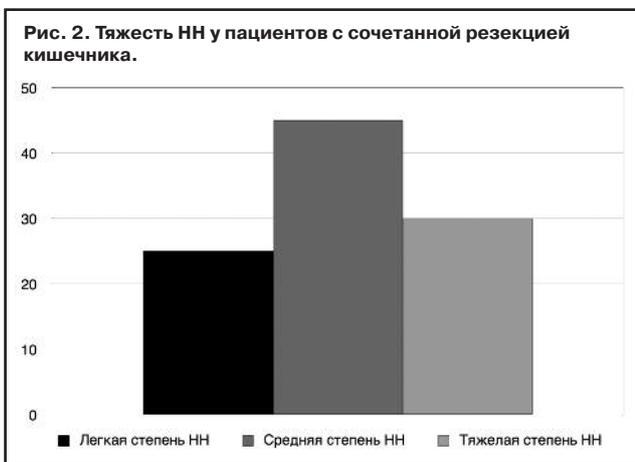
Рис. 1. Основные причины сочетанной резекции кишечника.



- Мезентериальный тромбоз
- Спаечная кишечная непроходимость
- Постлучевой энтерит с перфорацией
- Болезнь Крона кишечника
- Травма живота

Таблица 1. Оценка нутриционного статуса по параметрам АВД

- 1) степень дизгидрии, биоимпедансная оценка состава тела
- 2) волемические нарушения и кислотно-основное состояние
- 3) степень выраженности электролитных нарушений
- 4) дефициты количества циркулирующего белка (КЦБ), количества циркулирующего гемоглобина (КЦГ), альбумина
- 5) оценка трофологического статуса по антропометрическим параметрам
- 6) потребности организма в пластическом и энергонесущих компонентах (лучше измерение с помощью метабографов)
- 7) определение состояния органов, лимитирующих возможность усвоения вводимых корректирующих сред, и метаболомный анализ (M.Engelen, 2000):
 - степень кишечной недостаточности, в том числе оценка экосистемы кишечника (микробиоты);
 - состояние белково-синтетической функции печени;
 - несостоятельность поджелудочной железы и билиарной системы;
 - выделительная функция почек;
 - возможность сердечно-сосудистого русла;
 - возможность иммунной системы, использование омического подхода;
- 8) уточнение функционального резерва органов, лимитирующих усвоение нутриентов
- 9) прогноз нутриционного риска, хирургических и метаболических осложнений



расте 60,9±13,9 года и 10 женщин в возрасте 52,1±13,5 года, перенесших сочетанную резекцию кишечника (удалены сегмент тонкой кишки и правая половина толстой, в том числе илеоцекальный переход), срок после операции составил от 1 мес до 2 лет. Основными причинами операций у наблюдавшихся больных были (рис. 1) мезентериальный тромбоз с некрозом кишечника (в 50% случаев), в минимальном количестве (5% наблюдений) – перфорация кишки на фоне постлучевого энтерита, остальные 45% представлены спаечной кишечной непроходимостью, болезнью Крона, травмами живота (отрыв сосудов брыжейки, дуги Риолана после автотравмы).

Активность микрофлоры кишечника оценивали по концентрации и профилю короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в копрофильtrate методом газожидкостного хроматографического анализа на хроматографе «Кристалл 2000 М». Для оценки нутриционного статуса использовали известные критерии алиментационно-волемического диагноза – АВД (табл. 1).

Результаты и обсуждение

При исследовании микробиоты выявлено, что вне зависимости от объема резекции, сроков, прошедших с момента операций (табл. 2), у больных с последствиями сочетанной резекции кишечника проявляются два типа изменений в концентрации и спектре КЦЖК.

При анализе концентрации и профиля КЦЖК в копрофильtrate (см. табл. 2) оказалось, что тип А характеризовался повышенным содержанием всех КЦЖК, кроме уксусной кислоты (С2), который соответствовал нормальным значениям, общий уровень всех КЦЖК был достаточно высок (достоверно выше, чем при типе С). Анаэробный индекс (АИ) был достоверно выше при типе А, чем при типе С. Пропионовая кислота (С3) достоверно выше при типе А по сравнению с типом С. Масляная кислота (С4) – наиболее важный метаболит для колоноцитов – достоверно снижена при типе С, в сравнении с типом А. Наблюдается достоверное снижение изомасляной (iC4) и изовалериановой (iC5), изокапроновой (iC6), капроновой кислот (С6) при типе С, в сравнении с типом А.

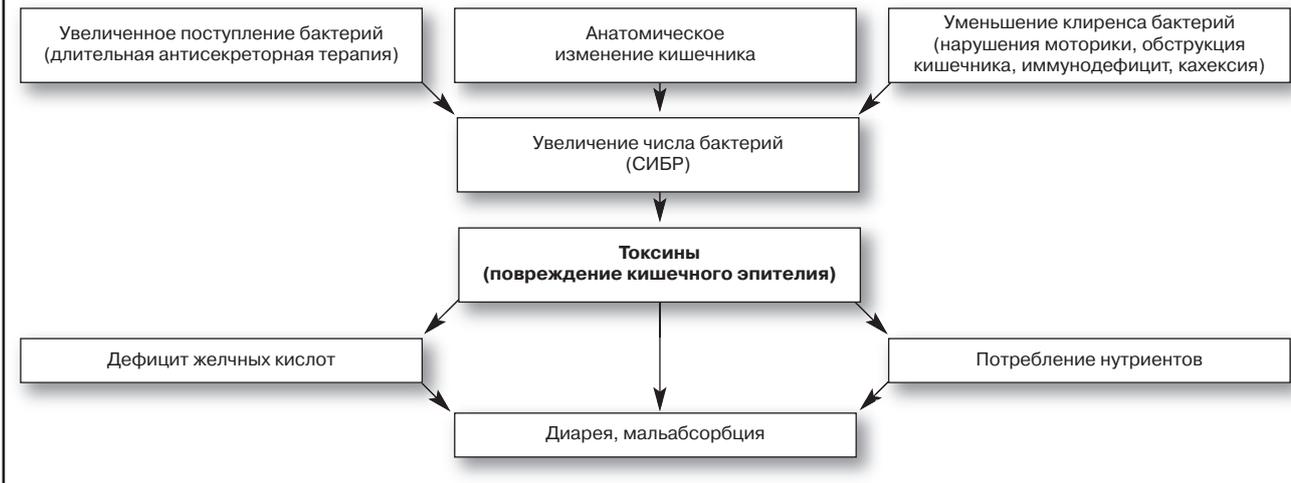
Таким образом, тип А характеризуется незначительным превышением общего уровня КЦЖК в основном за счет всех КЦЖК (менее выражено за счет уксусной кислоты – С2), что объясняется СИБР с повышенной метаболической активностью условно-патогенной микрофлоры, данное состояние требует применения антибактериальных препаратов и наблюдается у 30,0% пациентов. Ситуация при типе С требует курсового приема эубиотиков (Бифидумбактерин, Бифилиз, Биовестин, Лактобактерин, Ацилакт, Аципол, Колибактерин, Бификол, Бифиформ) с последующим контролем КЦЖК-копрофильtrate в сопоставлении с клиническими проявлениями.

Таблица 2. Содержание КЦЖК в копрофильtrate у пациентов с разными последствиями сочетанной резекции кишки (M±m)

Метаболиты	Норма	Тип А (n=6)	Тип С (n=14)
Общий уровень, мг/г	10,63	13,3±2,96	3,68±0,42*
АИ	0,754	1,72±0,53	0,63±0,091**
С2	5,8	5,8±1,7	2,2±0,25***
С3	1,47	2,6±1,2	0,7±0,12****
С4	1,77	2,7±0,8	0,29±0,05*
iC4	0,24	0,35±0,09	0,08±0,02*
iC5	0,41	0,55±0,12	0,14±0,03*
С5	0,33	0,99±0,32	0,07±0,03*
iC6	0,002	0,016±0,007	0,006±0,001*****
С6	0,14	0,09±0,04	0,02±0,005*****

* $p=0,000$; ** $p=0,008$; *** $p=0,005$; **** $p=0,025$; ***** $p=0,046$; ***** $p=0,016$.

Рис. 4. Схема патогенеза диареи при СИБР.



При определении степени нутриционной недостаточности (НН) по критериям известного АВД выявлено (рис. 2), что при сочетанных резекциях наиболее часто встречается белково-энергетическая недостаточность средней степени (см. рис. 2).

При исследовании корреляций между типом изменений микрофлоры кишечника и степенью НН установлена отрицательная связь средней силы (рис. 3).

Изучив профиль и концентрацию КЦЖК в копрофильtrate у 20 пациентов, установлено, что синдром повышенного бактериального обсеменения отмечается в 30,0%. В сочетании с соответствующей клинической картиной это можно принять как показание для назначения препаратов, оказывающих «санирующий эффект», подавление активности условно-патогенных микроорганизмов.

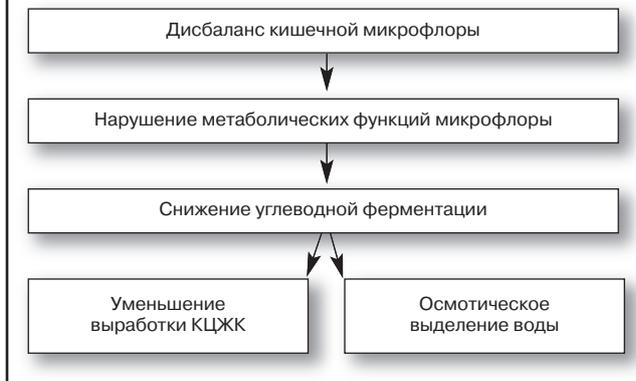
В противном случае возможно усугубление диареи и синдрома мальабсорбции (рис. 4), при котором происходит повышенное поступление бактерий, обусловленное, возможно, длительной антисекреторной терапией с изменением клиренса бактерий на фоне нарушения моторики, сдвигов в иммунной системе, развития белковой недостаточности. Токсины, выделяемые условно-патогенными микробами, повреждают эпителий тонкой кишки, усиливая нарушение всасывания и диарейный синдром, приводя к дефициту желчных кислот.

Другой тип изменений профиля и концентрации КЦЖК – это дисбаланс в микробном сообществе, при котором все основные сахаролитические группы угнетены, а протеолитические виды избирательно активизируются. Данный тип изменений наблюдается при удалении илеоцекальной области. Механизм диарейного синдрома формируется при условии сниженной выработки общего количества КЦЖК (рис. 5).

Помимо этого, учитывая известный факт о сопряженности всасывания КЦЖК и воды кишечными эпителиоцитами (В.Н.Бондаренко, 2007) [9], у пациентов с пониженным содержанием КЦЖК развитие диарейного синдрома связано с собственно нарушением метаболической активности кишечной микрофлоры, подтверждаемым дисбалансом в самом концентрационном профиле КЦЖК (проявляется функциональная «слабость» кишечной микрофлоры).

Механизм действия микрофлоры в тонком и толстом кишечнике при этом может быть объяснен следующими фактами. Микрофлора тонкой кишки представлена в основном грамположительными микроорганизмами (стрептококками, лактобациллами), плотно ассоциируемые со слизистой оболочкой, и даже при профузной диарее не может вымываться, играя значительную роль в

Рис. 5. Схема патогенеза диареи, не связанной с повышенным обсеменением тонкой кишки.



контроле роста эпителия слизистой оболочки (А.И.Хавкин, 2006; А.И.Парфенов, 2009; E.de Castro Furtado и соавт., 2013) [10, 11].

Микрофлора толстой кишки состоит из значительно большего вида микроорганизмов, при этом количество их на несколько порядков больше и составляет $10^{10} - 10^{12}$ КОЕ (колониеобразующие единицы), являясь тончайшей прослойкой между тканями макроорганизма и внешней средой, способствующей защите от патогенных бактерий и вирусов (Р.Еckburg и соавт., 2005; А.И.Хавкин, 2006; М.Д.Ардатская и соавт., 2013) [7, 10, 12]; механизм этого явления заключается в конкуренции микрофлоры за питательные вещества и участки связывания, выработке ингибирующих рост патогенов субстанций. Эти механизмы в условиях сочетанной резекции кишечника приводят к снижению питательного статуса.

Таким образом, состояние кишечной микробиоты оказывает прямое воздействие на функциональную активность СО кишечника, некоторые метаболиты, образующиеся в результате ее жизнедеятельности, могут влиять и системно на обменные процессы, иммунные реакции в организме человека. Полученные данные позволили также определить, что в развитии СИБР в кишечнике главную роль в 30% случаев данного синдрома играют отсутствие баугиниевой заслонки, илеоцекальной зоны и правой половины толстой кишки. Не следует забывать и о механизме диарейного синдрома, связанного с дефицитом КЦЖК, который наблюдается у большинства пациентов.

Выводы

1. Состояние кишечной микробиоты является одним из обязательных компонентов диагностики нутриционно-

го статуса при сочетанных тонко-толстокишечных резекциях.

2. Изучение метаболической активности кишечной микробиоты в условиях измененной анатомии кишечника после его резекции помогает избежать необоснованного приема антимикробных и антибактериальных препаратов и контролировать эффективность использования эубиотиков в лечении диарейного синдрома.

Литература/References

1. Nightingale JMD. Management of patients with a short bowel. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 741–51.
2. Qugley EMM, Quera R. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Roles of Antibiotics, Prebiotics, and Probiotics. *J Gastroenterol* 2006; 130: 78–90.
3. Костюченко Л.Н. Нутрициология в гастроэнтерологии. М., 2013. / Kostyuchenko L.N. Nutritsiologiya v gastroenterologii. M., 2013. [in Russian]
4. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. и др. Дисбактериоз кишечника: вопросы биологической терапии. *Трудный пациент*. 2007; 5: 44–9. / Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Osipov G.A. i dr. Disbakterioz kishchnika: voprosy biologicheskoi terapii. *Trudnyi patsient*. 2007; 5: 44–9. [in Russian]
5. Маев И.В., Самсонов А.А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Consilium medicum*. 2008; 10 (7): 44–50. / Maev I.V., Samsonov A.A. Terapevticheskaya taktika pri sindrome izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoi kishke. *Consilium medicum*. 2008; 10 (7): 44–50. [in Russian]
6. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания: патогенетическая нутриционная терапия. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2009; 6: 84–96. / Ardatskaia M.D. Sindrom izbytochnogo bakterial'nogo rosta i narushenie protsessov pishchevarenia i vsasyvaniia: patogeneticheskaya nutritsiionnaya terapiia. *Ekspirim. i klin. gastroenterologiya*. 2009; 6: 84–96. [in Russian]
7. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308:1635–8.
8. Хубутия М.Ш., Салтанов А.И., Попова Т.С. Национальное руководство по парентеральному и энтеральному питанию. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Khubutiia M.Sh., Saltanov A.I., Popova T.S. Natsional'noe rukovodstvo po parenteral'nomu i enteral'nomu pitaniyu. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
9. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Disbakterioz kishchnika kak kliniko-laboratornyi sindrom: sovremennoe sostoianie problemy. M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
10. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. / Khavkin A.I. Mikroflora pishchevaritel'nogo trakta. M.: Fond sotsial'noi pediatrii, 2006. [in Russian]
11. De Castro Furtado E, Marchini JS, Kobori da Fonsesa C et al. Cyclic parenteral nutrition does not change the intestinal microbiota in patients with short bowel syndrome. *Acta Cirurgica Brasileira* 2013; 28 (1): 26–31.
12. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минушкин О.Н. Новые возможности диагностики и коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2013; 2: 51–8. / Ardatskaia M.D., Loginov V.A., Minushkin O.N. Novye vozmozhnosti diagnostiki i korreksii mikroekologicheskikh narushenii kishchnika. *Sonsilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2013; 2: 51–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костюченко Людмила Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. нутрициологии ГБУЗ МКНЦ. E-mail: aprilbird2@yandex.ru

Кузьмина Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. нутрициологии ГБУЗ МКНЦ

Смирнова Ольга Андреевна – мл. науч. сотр. лаб. нутрициологии ГБУЗ МКНЦ

Сильвестрова Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. лекарственного метаболизма ГБУЗ МКНЦ