

*А.А. Захаренко, М.А. Беляев, О.А. Тен, А.А. Трушин, В.А. Рыбальченко,
Ш.Р. Джамитов, Р.В. Курсенко*

Лечебно-диагностический алгоритм периоперационной коррекции нарушений микробиоценоза толстой кишки у больных колоректальным раком

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

У большинства больных колоректальным раком наблюдается дисбиоз кишечной микрофлоры различной степени выраженности. Периоперационный период способствует прогрессированию нарушений кишечного микробиоценоза. Доказано, что большую роль в развитии послеоперационных осложнений играет состояние микрофлоры толстой кишки.

Материалы и методы. Изучена микрофлора толстой кишки до и после хирургического лечения методом ПЦР у 211 пациентов, страдающих колоректальным раком (T1-4N0-2M0). Пациенты были оперированы в плановом порядке лапароскопическим доступом. В основной группе применялся разработанный лечебно-диагностический алгоритм, который заключался в изучении начального состава толстокишечной микрофлоры, определении степени риска прогрессирования дисбиоза толстой кишки по разработанной логистической регрессионной модели и последующей периоперационной коррекцией выявленных нарушений по стандартам лечения кишечных дисбиозов.

Результаты исследования. В группе сравнения у 100% пациентов выявлен дисбиоз различной степени выраженности: 1-й степени – 27,4% (n=14), 2-й степени – 37,3% (n=19), 3-й степени – 31,4% (n=16), 4-й степени 3,9% (n=2). В послеоперационном периоде наблюдалось прогрессирование дисбиоза толстой кишки: 1-й степени – 7,8% (n=4), 2-й степени – 51,0% (n=26), 3-й степени – 29,4% (n=15), 4-й степени – 11,8% (n=6).

В основной группе пациентов предоперационное состояние микрофлоры кишечника соответствовало больным группы сравнения. Однако после периоперационной коррекции выявленных нарушений в послеоперационном периоде процент больных с 3 степенью был 12,5% (n=6), пациенты с 4 степенью дисбиоза отсутствовали.

Отдаленные результаты лечения больных основной группы оказались лучше, чем у пациентов группы сравнения. Процент нежелательных явлений был значимо выше в группе сравнения, чем в основной 15,7% (n=8) и 4,2% (n=2) соответственно.

Выводы. До выполнения хирургического вмешательства больным колоректальным раком рекомендуется выполнение анализа кала методом ПЦР для выявления фонового микробиоценоза толстой кишки для предоперационной коррекции выявленных нарушений микрофлоры толстой кишки и обязательной оценкой отдаленных результатов проведенной терапии.

Ключевые слова: микробиоценоз, микрофлора, дисбиоз, рак толстой кишки, кишечная микробиота, дисбактериоз, колит, колоректальный рак

Введение

Толстая кишка является местом обитания большого числа микроорганизмов, которые формируют эндозоологический микробный биоценоз. Нормальная микрофлора участвует в формировании иммунологической реактивности организма человека, предотвращает развитие в кишечнике патогенных микробов, синтезирует витамины и физиологически активные амины, осуществляет гидролиз токсичных продуктов метаболизма жиров, белков и углеводов. Изменение состава количественного и качественного соотношения микрофлоры представляет собой микробный дисбаланс и ведет в последующем к развитию метаболических и иммунохимических нарушений и, что не менее важно, к желудочно-кишечным расстройствам. Данное состояние понимают как дисбактериоз толстой кишки. Однако не нужно воспринимать дисбактериоз как отдельное заболевание — данный синдром зачастую является следствием неблагоприятных воздействий, внешних факторов и заболеваний. В

Таблица 1. Локализация опухоли пациентов группы сравнения

Локализация опухоли	Абс. число	%
Прямая кишка (верхнеампулярный отдел)	38	23,3
Слепая кишка	30	18,4
Ректосигмоидный отдел	23	14,1
Печеночный изгиб	17	10,4
Сигмовидная кишка	17	10,4
Восходящая ободочная кишка	13	8,0
Селезеночный изгиб	10	6,2
Поперечная ободочная кишка	8	4,9
Нисходящая ободочная кишка	7	4,3
Итого	163	100

Таблица 2. Локализация опухоли пациентов основной группы

Локализация опухоли	Абс. число	%
Прямая кишка (верхнеампулярный отдел)	10	20,8
Слепая кишка	9	18,7
Сигмовидная кишка	7	14,6
Печеночный изгиб	6	12,5
Ректосигмоидный отдел	6	12,5
Селезеночный изгиб	4	8,3
Восходящая ободочная кишка	3	6,3
Нисходящая ободочная кишка	2	4,2
Поперечная ободочная кишка	1	2,1
Итого	48	100

хирургической и, в частности, колопроктологической практике, при стандартных лечених и операциях довольно часто в послеоперационном периоде пациенты жалуются на тошноту, метеоризм, вздутие живота, боли в животе и неустойчивый стул. Особенно обращают на себя внимание пациенты (до 29% случаев) с развитием диареи (колита), ассоциированных с антибиотиками, кластридиальной инфекцией и другими причинами [1]. Данные пациенты требуют незамедлительного лечения, иначе данное осложнение развивается в более тяжелые формы вплоть до фульминантного колита и токсической дилатации толстой кишки. Ведущую роль в патогенезе данных осложнений играет кишечная микрофлора. Множество публикаций, как зарубежных, так и отечественных, указывают на то, что все пациенты, страдающие колоректальным раком, имеют различные степени нарушения микробиоцино-

за толстой кишки [2, 3, 4]. Данные нарушения проявляются снижением количества лакто- и бифидо- бактерий, ростом условно-патогенной флоры. При наличии осложненных опухолей (инфильтратом, абсцессом), либо при проявлении токсического синдрома, данное состояние принуждает к проведению антибактериальной терапии в предоперационном периоде, что ведет к еще более тяжелым нарушениям в составе микрофлоры толстой кишки [5, 6]. При наличии стенозирующей опухоли, а также при некоторых видах подготовки нередко назначается механическое очищение кишечника, в ряде случаев в сочетании с приемом солевых слабительных. При данной подготовке отмечено уменьшение микробной обсемененности нормальной флоры толстой кишки [7]. Известен факт непосредственного влияния самого оперативного вмешательства на состояние кишечной флоры. Авторы проводили забор кала

(методом посева) до и после оперативного лечения, при этом отмечалось резкое снижение нормофлоры при резком увеличении условно-патогенной флоры в послеоперационном периоде [8, 9].

В связи с вышесказанным имеется необходимость улучшить результаты лечения больных колоректальным раком путём проведения периоперационной коррекции дисбиоза толстой кишки пациентам с высокой вероятностью его прогрессирования, что и явилось целью данного исследования.

Материалы и методы

Проведен анализ состояния микрофлоры толстой кишки в предоперационном периоде у 211 пациентов с колоректальным раком (I-III стадии) при помощи анализа кала методом ПЦР. На 10-е сутки после операции проводился контрольный анализ ПЦР кала для оценки динамики состояния микрофлоры толстой кишки.

Группу сравнения составили 163 пациента с колоректальным раком. В данной группе преобладали женщины – 62,6% (n=102), доля мужчин составила 37,4% (n=61), пациенты пожилого и старческого возраста составили 77,3% (n=126). Распределение пациентов группы сравнения по локализации опухоли представлено в табл. 1.

Опухоль стенозировала просвет кишки у 9,8% (n=16) пациентов, данным пациентам раз в 2-3 дня выполнялись очистительные клизмы, на фоне жидкой диеты. У 13,5% (n=22) больных имелись признаки перитуморозного инфильтрата, в связи с чем проводилась антибактериальная терапия. У 6,7% (n=11) применялись солевые слабительные.

Основная группа (n=48) набрана проспективно, из расчетов разработанной комплексной модели, с высоким риском прогрессирования толстокишечного дисбиоза (более 50%) в послеоперационном периоде. Данной группе проводилась предоперационная коррекция толстокишечного дисбиоза. Большую часть группы составили женщины 60,4% (n=29), мужчин 39,6% (n=19). По возрастному показателю преобладали пациенты пожилого и старческого возраста 89,6% (n=43). Локализация опухоли пациентов основной группы представлено в табл. 2.

Опухоль стенозировала просвет кишки у 16,7% (n=8) больных, доля пациентов с признаками паратуморозного инфильтрата составила 22,9% (n=11). Солевые слабительные применялись у 14,6% (n=7) пациентов. Предоперационная коррекция заключалась в деконтаминации увеличенного количества условно-патогенной микрофлоры, использовании пре-пробиотиков при сниженной нормальной микрофлоры толстой кишки. Коррекция толстокишечного дисбиоза проводилась в течение 7 дней в предоперационном периоде, согласно «протоколу ведения больных. Дисбактериоз кишечника»*.

Результаты исследований

По результатам исследования было выявлено, что у всех пациентов, страдающих колоректальным раком, имеются качественные и количественные нарушения в составе бактериальной микрофлоры толстой кишки. Отмечалось повышение условно-патогенной флоры у 120 больных (73,6%), снижение бифидобактерий, лактобактерий у 6 пациентов (3,7%), повышение сопутствующей флоры при снижении нормальной флоры у 37 больных (22,7%). Дисбиоз 1

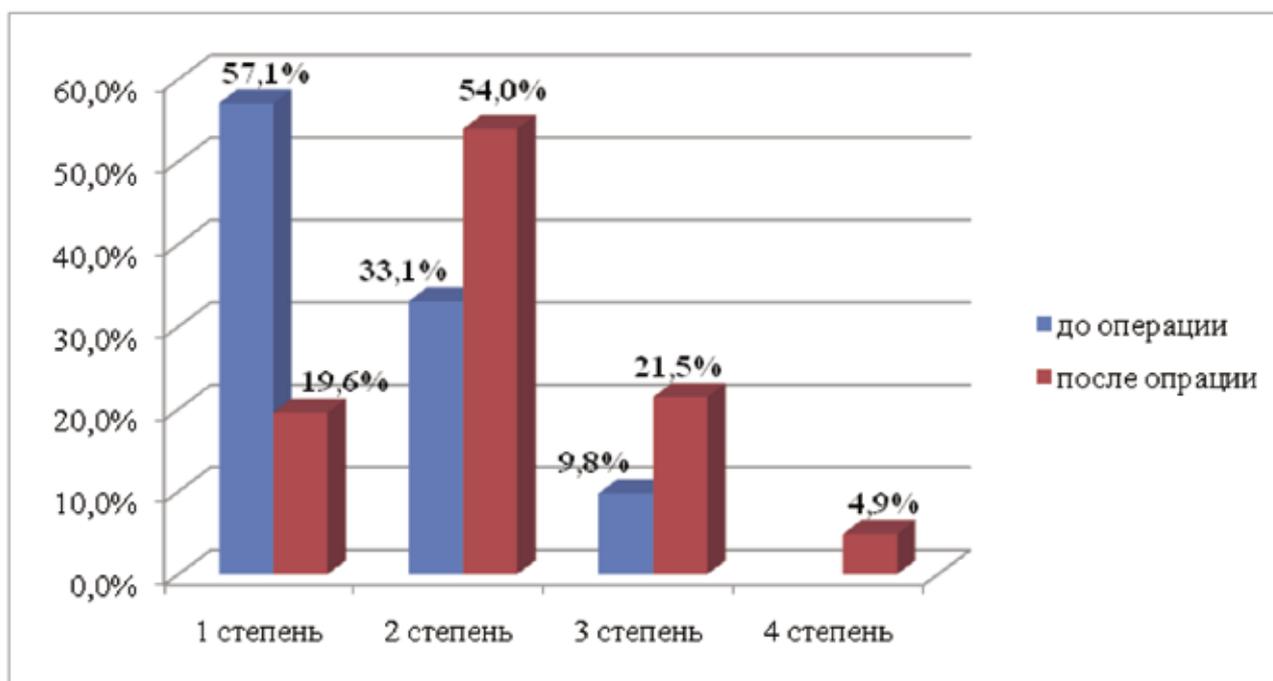


Рис. 1. Оценка степени дисбиоза толстой кишки группы сравнения в пред и послеоперационном периоде

* Приказ №231 от 09.06.2003г. Москва.

Таблица 3. Частота отрицательной динамики дисбиоза при различных значениях показателей

Показатели	Значения показателей	Динамика дисбиоза				Всего
		Отрицательная		Положительная		
		Абс.	%	Абс.	%	
Слабительные (P<0,05)	Не принимали	58	38,16%	94	61,84%	152
	Принимали	7	63,63%	4	36,36%	11
	Всего	65	39,88%	98	60,12%	163
Стеноз (P<0,01)	Нет	54	36,73%	93	63,27%	147
	Да	12	75,00%	4	25,00%	16
	Всего	66	40,49%	97	59,51%	163
АБ терапия (предоперационная) (P<0,001)	Не проводилась	49	34,75%	92	56,44%	141
	Проводилась	17	77,28%	5	22,72%	22
	Всего	66	40,49%	97	59,51%	163
Локализация опухоли (P<0,001)	Другие отделы	21	23,07%	70	76,92%	91
	Правый фланг	52	72,22%	20	27,78%	72
	Всего	73	44,78%	90	55,21%	163
Исходный дисбиоз (P<0,001)	1 степени	13	14,29%	78	85,71%	91
	2, 3, 4 ст.	44	61,11%	28	38,89%	72
	Всего	57	34,97%	106	65,03%	163

Таблица 4. Комплекс модельных характеристик для оценки прогрессирования толстокишечного дисбиоза посредством логистической регрессии

Параметры модели	Обозначение переменных	А Величина коэффициентов	Ранг прогностической значимости
Свободный член	B	1,758	
Исходный дисбиоз	X5	-4,905	1
Диагноз	X4	-1,761	2
АБ терапия в предоперационном периоде	X3	-1,691	3
Стеноз	X2	-1,562	4
Прием слабительных	X1	-0,553	5

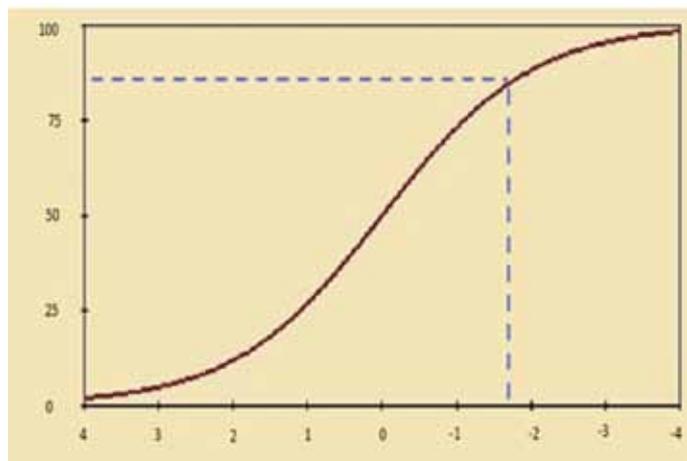
степени отмечался в 57,1% (n=93) случаев, 2 степени 33,1% (n=54), 3 степени 9,8% (n=16). В послеоперационном периоде (10-е сутки после операции) отмечалось ухудшение состояния микрофлоры толстой кишки практически у всех пациентов. Дисбиоз 2 степени отмечался в 54,0% случаев (n=88), 3 степени — в 21,5% (n=35), 4 степени — в 4,9% (n=8), 1 степени — в 19,6% (n=32) (рис. 1). Клинически толстокишечный дисбиоз проявлялся у каждого 10-го пациента 11% (n=18), Колит в послеоперационном периоде наблюдался в 4,9% случаев (n=8), данной группе пациентов проводилась антибактериальная терапия, что продлило срок госпитализации.

Для проведения многофакторного статистического анализа изменения состава микрофлоры

пациенты группы сравнения тщательно изучались в зависимости от пола, возраста, локализации. Также рассматривался характер изменения толстокишечной микрофлоры и степень дисбиоза в зависимости от локализации опухолевого процесса, а также наличие стеноза, прием слабительных и антибиотиков.

В процессе анализа динамики дисбиоза были выделены 5 значимых показателей: прием слабительных, наличие опухолевого стеноза, назначение антибактериальных препаратов, локализация опухолевого процесса, исходный дисбиоз. В табл. 3 представлена частота возникновения отрицательной динамики при различных категориях показателей.

На основе данного комплекса из 5 «значимых» факторов получено уравнение логисти-



$\Psi < -2,94$ – риск прогрессирования более 95 %

$\Psi < 0$ – риск прогрессирования более 50%

$\Psi > 0$ – риск прогрессирования менее 50%

$\Psi > 2,94$ – риск прогрессирования менее 5%

Рис. 2. Логистическая кривая

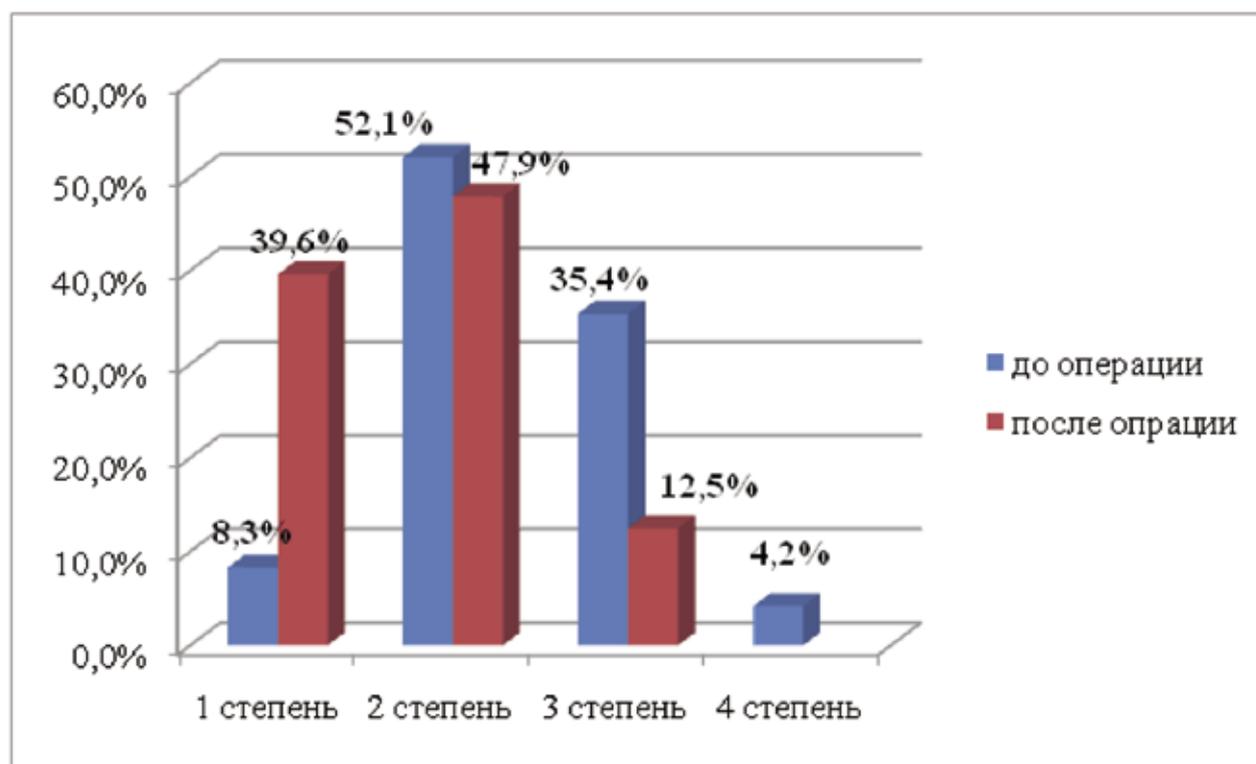


Рис. 3. Оценка степени дисбиоза толстой кишки основной группы в пред и послеоперационном периоде

ческой регрессии, которая позволяет получить вероятность явления в зависимости от степени выраженности и степени влияния одного или группы предиктных признаков (риск прогрессирования, положительный эффект при $y > 0,5$, отрицательного при $y \leq 0,5$). Параметры логистической функции Ψ оптимальной модели даны в табл. 4.

Логистическая функция определяется как: $\Psi = B + A1 \cdot X1 + A2 \cdot X2 + A3 \cdot X3 + A4 \cdot X4 + A5 \cdot X5$. Подставив коэффициенты из таблицы, получим Ψ для оценки риска на отрицательную динамику дисбиоза толстой кишки:

$$\Psi = 1,758 + 0,553 \cdot X1 - 1,562 \cdot X2 - 1,691 \cdot X3 - 1,761 \cdot X4 - 4,905 \cdot X5.$$

Коэффициент регрессии описывает размер вклада соответствующего фактора. При положительном значении коэффициента регрессии, уменьшается риск прогрессирования дисбиоза данного фактора. При отрицательном коэффициенте данный фактор увеличивает риск прогрессирования толстокишечного дисбиоза. Общее значение коэффициентов регрессии определяет влияние на совокупный риск.

Комплексная оценка прогрессирования толстокишечного дисбиоза для конкретного больного зависит от всех значений, входящих в данное

уравнение. Для оценки прогрессирования дисбиоза необходимо рассчитать Ψ (ось абсцисс), затем по логистической кривой $y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi))$ (ось ординат) определить вероятность прогрессирования дисбиоза толстой кишки в послеоперационном периоде (рис. 2).

В основной группе преобладали пациенты со 2 степенью толстокишечного дисбиоза 52,1% (n=25), 3 степень наблюдалась в 35,4% (n=17), 1 степень — в 8,3% (n=4), 4 степень — в 4,2% (n=2) случаев. Данная группа пациентов также рассмотрена на предмет степени дисбиоза в зависимости от локализации опухоли, пола и возраста. Данной группе пациентов проведена предоперационная коррекция в зависимости от степени и вида нарушений состава микрофлоры толстой кишки. В послеоперационном периоде отмечался значительный положительный эффект проведенной терапии, значительно снизилось количество пациентов с 3 степенью дисбиоза 12,5% (n=6), отсутствовали пациенты с 4 степенью дисбиоза.

Клинически дисбиоз толстой кишки проявился в 2 случаях (4,2%), Колит в послеоперационном периоде наблюдался у одного пациента (2,1%).

Для сравнения результатов лечения из группы сравнения набраны пациенты (исходя из комплексной модели) с высоким риском прогрессирования дисбиоза толстой кишки в послеоперационном периоде. Данной группе паци-

ентов (группа сравнения n=51), было показано проведение предоперационной коррекции нарушений микрофлоры толстой кишки, однако коррекция не проводилась. Данная группа сопоставима с основной группой по полу, возрасту, локализации опухолевого процесса и видам хирургических вмешательств. Исходно общая картина состава микрофлоры толстой кишки у пациентов в группе сравнения была, более положительной по сравнению с пациентами основной группы. Значительно преобладали пациенты с 1 степенью дисбиоза 27,4% (n=14), при меньшем количестве пациентов со 2 степенью дисбиоза 37,3% (n=19) (рис. 4).

В послеоперационном периоде картина изменилась в противоположную сторону. В группе сравнения значительно преобладали пациенты с 2-й степенью дисбиоза 51,0% (n=26), с 3-й степенью дисбиоза 29,4% (n=15) случаев, с 4-й степенью 11,8% (n=6). Отмечается выраженное прогрессирование дисбиоза толстой кишки (рис. 5).

Клинически дисбиоз толстой кишки проявился в группе сравнения 21,6% случаев (n=11), колит наблюдался у 5,9% (n=3) пациентов. При сравнении отдаленных результатов (1 месяц), в группе сравнения 15,7% (n=8) отмечали нарушения опорожнения кишечника (чередование запоров и неоформленного стула), в основной группе данных пациентов составило 4,2% (n=2) (рис. 6).

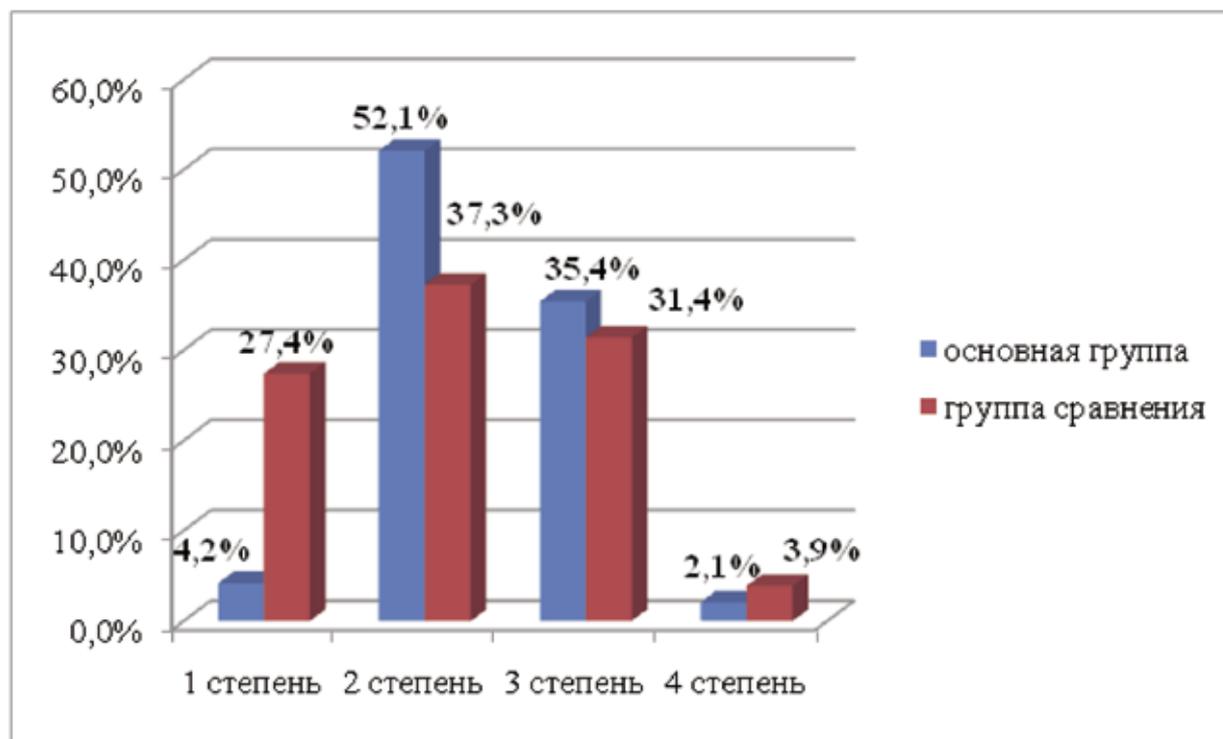


Рис. 4. Сравнение степени дисбиоза толстой кишки в предоперационном периоде основной группы и группы сравнения

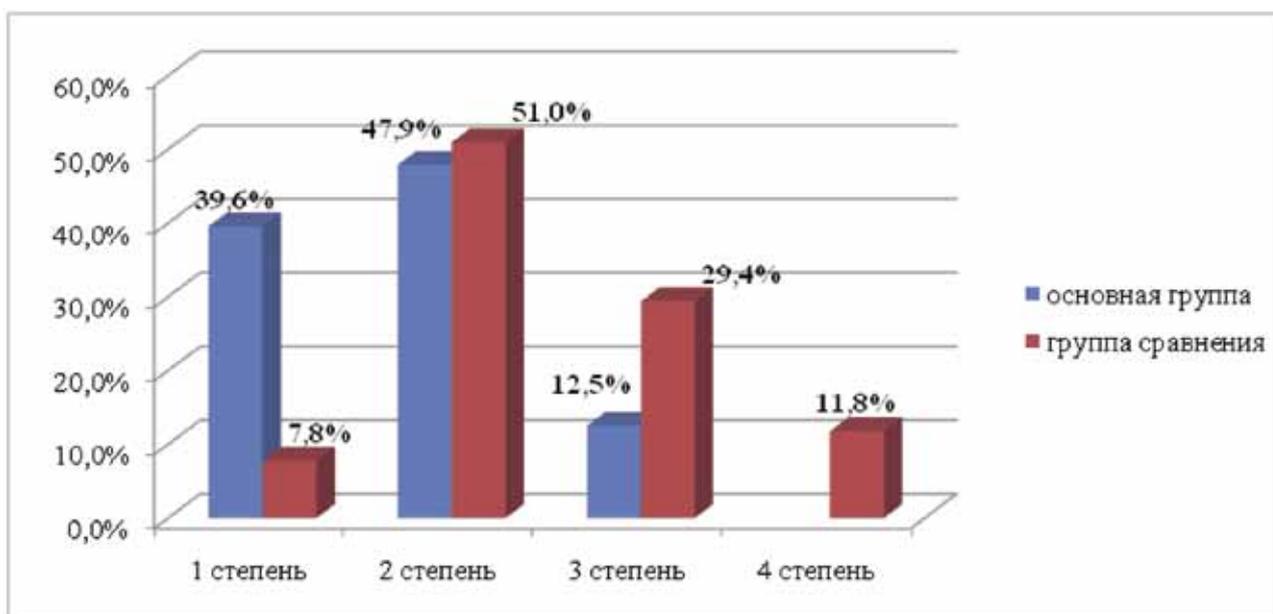


Рис. 5. Сравнение степени дисбиоза толстой кишки в послеоперационном периоде основной группы и группы сравнения

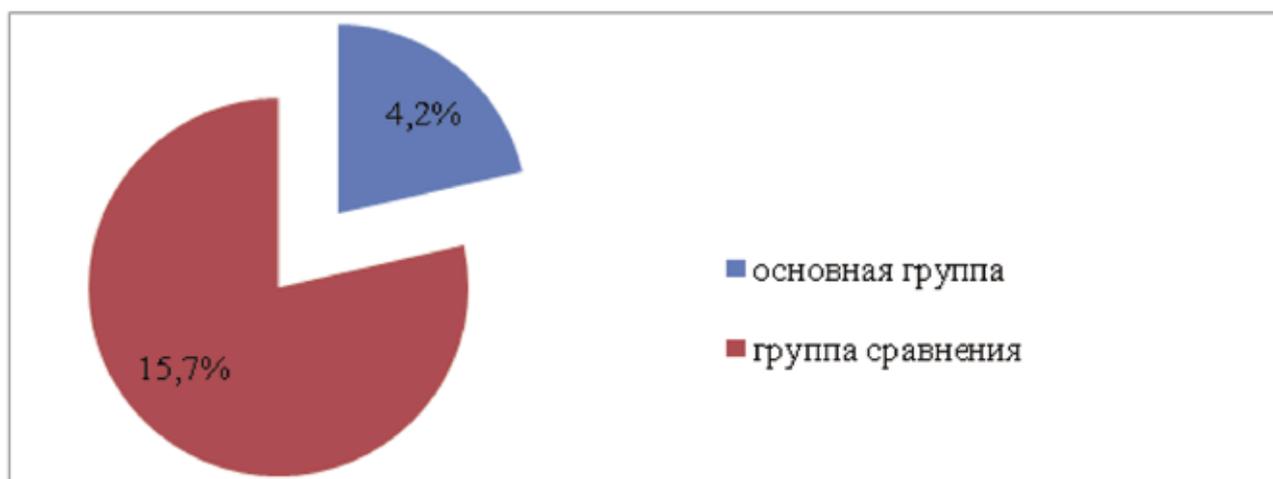


Рис. 6. Сравнение послеоперационного течения основной группы и группы сравнения

Выводы

Исходя из данных результатов исследования, нельзя отрицать положительный эффект предоперационной коррекции дисбиоза толстой кишки. Разработанная комплексная оценка прогрессирования толстокишечного дисбиоза, дает возможность к индивидуальному подходу к каждому пациенту, страдающему колоректальным раком. Оценка состояния микрофлоры толстой кишки методом ПЦР, наличие «угрожающих» факторов риска, позволяют выявить пациентов с высоким риском прогрессирования дисбиоза, которым необходима предоперационная коррекция. Данный алгоритм позволяет значительно снизить частоту послеоперационных нежелательных явлений (диарея, колит, и т.д.), тем самым улучшить послеоперационное течение и качество жизни, сократить койко-день, уменьшить медицинские затраты.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wistrom J., Ragnar Norrby S., Erling B. Myhre et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients a prospective study // Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2001. – № 47. – P. 43-50.
2. Захаренко А.А., Суворов А.Н., Шлык И.В. и др. Нарушения микробиоценоза кишечника у больных колоректальным раком и способы их коррекции // Колопроктология. – 2016. – № 2. – С. 48-56.
3. Bonnet M., Buc E., Sauvanet P. et al. Colonization of the human gut by E. coli and colorectal cancer risk // Clin. Cancer Res. – 2014. – Vol. 20 – P. 859-867.
4. Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine // Cell. – 2016. – № 124. – P. 837-848.
5. Bauer M., Kuijper E., van Dissel J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI) // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15 – P. 1067-1079.
6. Spigaglia P. Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in Clostridium difficile infection // Ther. Adv. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 3. – № 1. – P. 23-42.
7. Ханевич М.Д., Шашолин М.А., Зязин А.А. . Колоректальный рак. Подготовка толстой кишки к операции. – М. : ИнтелТек, 2003.
8. Воронина О.В.: Коррекция дисбиоза у больных после операций на органах желудочно-кишечного тракта: дис. канд.мед. наук. ГМА им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, 2009.
9. Sartelli M., Malangoni M.A., Abu-Zidan F.M., Griffiths E.A., di Bella S., et al. WSES guidelines for management of Clostridium difficile infection in surgical patients // World J. Emerg. Surg. – 2015. – Vol. 10. – № 1. – P. 38.

Поступила в редакцию 22.05.2019 г.

*A.A. Zakharenko, M.A. Belyaev, O.A. Ten,
A.A. Trushin, V.A. Rybalchenko, S.R. Djamilov,
R.V. Kursenko*

Perioperation changes colon and rectum microbiocenosis with colorectal patients

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg

Most colorectal cancer patients prove to have dysbiosis of varying severity. Perioperative period contributes to the progression of the microbiocenosis disorders. It has been proven that a large role in the development of postoperative complications is played by the state of the colon microflora.

Materials. 211 colorectal cancer patient's (T1-4N0-2M0) colon microflora was studied by PCR. Surgeries were performed laparoscopically. In the main group, developed diagnostic algorithm was used, in which initial colon flora was studied with dysbiosis progression risk determination by developed logistic regression model and perioperative correction of revealed disorders. Standards of dysbiosis treatment were used.

Results. 100% patients in control group proved to have dysbiosis of varying severity: 1 grade — 27,4% (n=14), 2 grade — 37,3% (n=19), 3 grade — 31,4% (n=16), 4 grade — 3,9% (n=2). Dysbiosis progression was observed in postoperative period: 1 grade — 7,8% (n=4), 2 grade — 51,0% (n=26), 3 grade — 29,4% (n=15), 4 grade — 11,8% (n=6).

The same preoperative results were registered in main group. However, after perioperative correction there was 12,5% (n=6) 3 grade and no registered 4 grade patients.

Long-term results were better in the main group than in the control group. Adverse events were significantly higher in the control group against the main group (15,7% (n=8) and 4,2% (n=2) respectively).

Discussion. We recommend preoperative stool analysis with PCR for colon microflora determination in order to further dysbiosis correction and treatment long-term results assessment.

Key words: microbiocenosis, microflora, dysbiosis, colon cancer, intestinal microbiota, dysbacteriosis, colitis, colorectal cancer