



Р. В. Бондарев,
В. И. Бондарев,
О. Ч. Хаджиев,
С. С. Селиванов

Луганский государственный
медицинский университет

© Коллектив авторов

ПРИМЕНЕНИЕ АДАПТИРОВАННЫХ БАКТЕРИОФАГОВ ДЛЯ ЭНТЕРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ РАЗЛИТЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Резюме. Изучены результаты лечения 59 больных с острым разлитым перитонитом. Среди них у 29 больных (основная группа) осуществляли декомпрессию и энтеральный лаваж с использованием адаптированных бактериофагов, у 30 больных (контрольная группа) — интестинальный лаваж антибактериальными препаратами в сочетании с зондовой энтеросорбцией. Установлено, что лаваж тонкой кишки бактериофагами через назоинтестинальный зонд в послеоперационном периоде позволяет эффективно устранять патологическую внутрипросветную бактериальную контаминацию, снижает токсичность энтерального содержимого, что способствовало более быстрому восстановлению перистальтики кишечника, разрешению перитонита и интоксикации, уменьшению числа осложнений.

Ключевые слова: перитонит, детоксикация, бактериофаг.

Введение

В развитии каскада патологических реакций при остром разлитом перитоните (ОРП), наряду с инфекцией, токсемией и расстройствами метаболизма, важную роль играет некупирующиеся проявления синдрома функциональной недостаточности кишечника [4, 5]. При задержке пассажа содержимого по кишке значительно увеличивается концентрация метаболитических и микробных токсинов, в том числе огромного числа анаэробных бактерий, в физиологических условиях колонизирующих в основном толстую кишку — кишечник превращается в недренируемую гнойную полость.

Снижение колонизационной резистентности слизистой оболочки кишки потенцирует развитие порталной и системной бактериемии, прогрессирование воспалительного процесса в брюшной полости, приводя к значительному усугублению тяжести синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), эндогенной интоксикации (ЭИ), разворачиванию картины абдоминального сепсиса с тяжелым течением, множественной дисфункции органов (MODS) и смерти [1, 5]. В этой связи мероприятия, направленные на коррекцию функционального состояния кишечника, следует считать обязательным компонентом комплексного лечения больных ОРП. Тем не менее, несмотря на повышенный интерес многих исследователей к проблеме энтеральной недостаточности, такие вопросы, как сроки выполнения, объем, содержание и эффективность энтеральной недостаточности у больных ОРП остаются предметом активной дискуссии и требуют дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования — установить целесообразность применения адаптированных бактериофагов в коррекции проявлений синдрома энтеральной недостаточности больных ОРП.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 59 больных ОРП, причинами которого были: перфоративная язва двенадцатиперстной кишки — 30, острая непроходимость кишечника — 15, острый аппендицит — 5, послеоперационный перитонит — 5, травматические повреждения органов брюшной полости — 4. Возраст больных варьировал от 18 до 75 лет. Мужчин было — 39, женщин — 20. В день операции и послеоперационном периоде у больных была проведена оценка тяжести физического состояния по шкале SAPS. В результате среди наблюдаемых больных выделены 3 подгруппы: первая подгруппа (19 больных) — сумма баллов не превышала 10; вторая подгруппа (23 больных) — сумма баллов $>10<20$; третья подгруппа (17 больных) — сумма баллов >20 .

В диагностической программе мы использовали методы общеклинического и биохимического исследования крови в динамике, рентгенологические, ультразвуковые методы, лапароскопию.

Все больные оперированы под эндотрахеальным наркозом через 1—2 часа после проведения кратной предоперационной подготовки, направленной на коррекцию обменных нарушений. Источник ОРП устранен у 45 больных открытым способом, у 14 — лапароскопическим. После выполнения основных этапов операции проводили блокаду корня брыжейки и паранефральной области раствором новокаина. Завершали оперативный прием закрытым дренированием брюшной полости и созданием условий для проведения этапных программных промываний брюшной полости. У всех пациентов осуществляли декомпрессию тонкой кишки.

Для интубации тонкой кишки использовали многоканальный зонд (Декларационный патент Украины № 7543), который позволяет проводить

при помощи одного инструмента декомпрессию кишки, селективную деконтаминацию и энтеральное питание.

Среди наблюдаемых больных у 30 пациентов (контрольная группа) мероприятия, направленные на купирование нарушений функционального состояния кишечника, включали внутрипросветное введение физиологического раствора, антибактериальных препаратов (интестинальный лаваж) в сочетании с зондовой энтеросорбцией по стандартной методике. В основной группе (29 пациентов) проведение кишечного лаважа осуществляли путем введения в просвет тощей кишки адаптированных бактериофагов (колипротейный бактериофаг, пиобактериофаг поливалентный (сектофаг), интести-бактериофаг) через назоинтестинальный зонд с пережатием последнего и экспозицией в течение 40 мин, после чего просвет зонда открывался и восстанавливался пассивный отток тонкокишечного содержимого. Объем бактериофагов и кратность процедур варьировали в зависимости от выраженного кишечного дисбактериоза. У больных первой подгруппы использовали пиобактериофаг поливалентный (сектофаг), интести-бактериофаг, которые вводились последовательно 2 раза в сутки в объеме 100 мл, у больных второй и третьей подгрупп — 3 раза, каждые восемь часов в объеме 200 мл (на одну процедуру), последовательно каждый из бактериофагов. По мере восстановления функционального состояния тонкой кишки, купирования проявлений энтеральной интоксикации кратность проведения процедур, объем вводимых фагов уменьшали.

Продолжительность интубации варьировала от 3 до 9 суток.

Восстановление всасывательной функции тонкой кишки у больных позволило начинать раннее энтеральное питание адаптированными питательными смесями на 3—4-е сутки послеоперационного периода. В послеоперационном периоде пациенты получали инфузионную терапию и сбалансированное парентеральное питание с учетом тяжести эндотоксикоза, степени волемических расстройств, нарушений обмена.

Программа исследования у больных ОРП на разных этапах лечения включала традиционные клиничко-лабораторные исследования. Для оценки тяжести эндогенной интоксикации определяли лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) [3], уровень пептидов средней молекулярной массы (ПСММ) в плазме крови [2].

Исследование степени бактериальной контаминации и видовой принадлежности микрофлоры осуществляли методом прямой фазово-контрастной микроскопии нативных и окрашенных по Грамму мазков [1].

Результаты исследований обрабатывались по общим правилам вариационной статистики с применением критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты лечения сравнивались на основании оценки динамики клинических симптомов ОРП, длительности пареза кишечника, частоты возникновения осложнений, длительности лечения и летальности.

Микрофлора кишечного содержимого в динамике развития ОРП подтверждена значительным колебанием как в количественном, так и в качественном отношении. В кишечном содержимом у больных первой подгруппы с I степенью тяжести ЭИ наблюдалось увеличение количества в равной пропорции грамотрицательной и грамположительной микрофлоры. В верхних отделах тонкой кишки среди грамотрицательной микрофлоры были главным образом *E.coli* и *Enterobacter*. Концентрация их была в пределах от $2,4 \times 10^3$ до $8,6 \times 10^6$ КОЕ/мл, составила в среднем 3×10^5 КОЕ/мл. У 18,7% больных в содержимом верхних отделов кишечника обнаружены протей в концентрации 2×10^3 до $6,2 \times 10^6$ КОЕ/мл, у 25% — клебсиелла до $6,2 \times 10^6$ КОЕ/мл, со средней концентрацией $2,5 \times 10^3$ КОЕ/мл. В ряду грамположительных микроорганизмов преобладали стафилококки, энтерококки. Стафилококки отмечены у 18,8% больных со средней концентрацией $3,6 \times 10^5$ КОЕ/мл, энтерококки наблюдались у 56,2% пациентов. Бактериальное число их составляло 5×10^3 — $3,8 \times 10^3$ КОЕ/мл.

В дистальных отделах обнаружены энтерококки, энтеробактерии в концентрации, соответствующей содержанию микробов в фекалиях. Энтеробактерии составили в среднем $2,5 \times 10^3$ до 3×10^6 КОЕ/мл. Обращало на себя внимание, что у 37,5% пациентов выделены клебсиеллы, средняя концентрация которых была 10^6 КОЕ/мл и у 37,5% *Ps.aeruginosa*, составившая в среднем $7,2 \times 10^3$ — 2×10^5 КОЕ/мл. У 12,5% пациентов выделен *Proteus* в концентрации 3×10^3 КОЕ/мл.

У больных второй подгруппы со II степенью тяжести ЭИ было обнаружено увеличение количества как грамположительных, так и к грамотрицательных видов с той лишь разницей, что количество последних было в 1,4 раза больше на всем протяжении тонкой кишки. Различия между бактериальной концентрацией в тощей и подвздошной кишках в 52,9% случаев отсутствовало, а в остальных — не превышало двух порядков. В тощей кишке преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae* (70,6%). Среди них, главным образом, были *E.coli* и *Enterobacter*. Средняя концентрация их варьировала в пределах $5,6 \times 10^9$ КОЕ/мл. У 41,2% пациентов в содержимом верхнего отдела кишечника выделен протей ($2,3 \times 10^3$ КОЕ/мл), у 53% клебсиелла в концентрации $1,8 \times 10^3$ до $8,2 \times 10^8$ КОЕ/мл. Обращает на себя внимание тот факт, что представители семейства *Pseudomonadaceae* обнаружены в тощей кишке у половины больных со средней концентрацией $6,7 \times 10^5$ КОЕ/мл.



Грамположительные микроорганизмы были представлены стафилококками — 35,3% и энтерококками — 53%. Бактериальное число их составило от 10^6 до $4,2 \times 10^8$, составляя в среднем $9,3 \times 10^7$ КОЕ/мл.

У больных третьей подгруппы (13 пациентов с III степенью тяжести ЭИ) полностью сглаживался физиологический градиент аэробных микроорганизмов от проксимальных к дистальным отделам тонкой кишки. Различие между бактериальной концентрацией в тощей и подвздошной кишках не прослеживалось, составляя в среднем $5,3 \times 10^9$ КОЕ/мл. Во всех пробах определялись лактобактерии, клостридии, бифидобактерии. В подвздошной кишке их количество достигало $1,7 \times 10^9$ КОЕ/мл. В содержимом подвздошной кишки у 61,5% больных наблюдались штаммы бактероидов с бактериальной концентрацией $8,3 \times 10^4$ КОЕ/мл.

Включение в комплекс лечебных мероприятий кишечного лаважа с бактериофагами оказалось эффективным во всех наблюдениях. При этом сопоставление данных клинико-лабораторных обследований показало, что у больных первой подгруппы послеоперационный период протекал практически без вздутия живота. К концу первых суток лечения наблюдалась перистальтика кишечника. На третьи сутки дебит зонда снижали до 0,2—0,4 л. У пациентов в среднем на 1—2 суток раньше происходило восстановление функции кишечника по сравнению с больными контрольной группы.

При этом от первых к четвертым суткам при УЗИ прослеживалась положительная динамика: уменьшался диаметр тонкой кишки, исчезал отек, появлялась складчатость, кишка приобретала нормальный вид.

У больных второй подгруппы перистальтика кишечника восстанавливалась на 4—5-е сутки. В эти же сроки наблюдения после клизмы наблюдалось отхождение газов.

К 6-м суткам практически восстанавливался физиологический уровень бактериальной контаминации тонкой кишки, тогда как в контрольной группе выраженные явления дисбактериоза сохранялись вплоть до выписки больного из стационара. Сопоставление клинико-микробиологических обследований показало, что в основной подгруппе пациентов в среднем на двое суток раньше восстанавливалась функция кишечника. Это, в свою очередь, позволило существенно сократить продолжительность назоинтестинальной интубации в среднем до 4—9 суток и тем самым уменьшить объем и продолжительность стимулирующей терапии кишечника в послеоперационном периоде на двое суток.

Восстановление функции кишечника тонкой кишки у данных больных позволило начать энтеральное питание адаптированными питательными смесями уже с четвертых суток послеоперационного периода.

У больных третьей подгруппы в основном проводился кишечный лаваж.

При оценке функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в первые двое суток послеоперационного периода можно отметить, что у больных основной и контрольной групп проявления спаечной непроходимости кишечника были идентичными. Однако при благоприятном течении послеоперационного периода у больных основной подгруппы восстановление перистальтики кишечника наблюдались уже на 6—8-е сутки послеоперационного периода. Объем эвакуированного содержимого тонкой кишки имел тенденцию к снижению на 5-е сутки и составил не более 300—350 мл/сут.

По данным УЗИ к этому времени значительно уменьшался диаметр тонкой кишки, исчезал ее отек, появлялась складчатость слизистой кишки. Исходный показатель КОЕ в 1 мл содержимого тонкой кишки на 6-е сутки снижался до 10^3 — 10^4 . В то же время у больных контрольной группы с благоприятным исходом активная перистальтика появлялась на 10-е сутки. При этом, объем содержимого желудочно-кишечного тракта к седьмым суткам составил 175—190 мл. Исходный показатель КОЕ в 1 мл содержимого тонкой кишки на седьмые сутки снижался до 10^5 .

У больных контрольной группы показатели бактериотоксемии значительно превышали таковые в группе больных, которым проводили кишечный лаваж бактериофагами. На протяжении всего периода наблюдения у больных контрольной группы в портальном и общем кровотоке отмечены высокие цифры ЛИИ (соответственно, $9,4 \pm 1,3$; $7,1 \pm 1,4$).

На этом фоне у больных основной группы оказались более низкие значения ЛИИ в портальном и общем кровотоке, которые уже в первые сутки после операции были в 1,3 раза ниже, чем в группе сравнения.

Анализ результатов лечения показал, что в основной группе по сравнению с контрольной группой осуществлялась более выраженная динамика восстановления основных функциональных показателей, характеризующих тяжесть течения ОРП, уменьшение частоты гнойно-септических осложнений.

Наиболее существенным явилось уменьшение частоты возникновения нозокомиальных пневмоний в 3 раза, раневых осложнений — в 1,5 раза, прогрессирующего перитонита — в 2 раза, кишечных свищей — в 2 раза, летальности — в 1,3 раза.

Выводы

Таким образом, применение кишечного лаважа лечебными бактериофагами в комплексном лечении ОРП — эффективный метод коррекции проявлений эндогенной интоксикации, приводящий к существенному улучшению показателей



эффективности лечения за счет этиопатогенетического воздействия на факторы, определяющие

прогрессирование синдрома энтеральной недостаточности и ЭИ в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев Р.В. Пути профилактики и лечения острой кишечной непроходимости у больных с острым разлитым перитонитом / Р.В. Бондарев // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб.наук.праць. — Київ; Луганськ, 2004. — Вип. 11. — С. 296—301.

2. Габриэлян Н.И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: метод. рекомендации / Н.И. Габриэлян, Э.Р. Левицкий, А.А. Дмитриев. — М., 1985. — 20 с.

3. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я.Я. Кальф-Калиф // Врач. дело. — 1941. — № 1. — С. 31—35.

4. Коррекция проявлений синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните / А.А. Лаберко, Н.А. Кузнецов, А.С. Аронов [и др.] // Хирургия. — 2004. — № 9. — С. 25—27.

5. Савельев В.С. Влияние зондовой декомпрессии кишечника на портальную и системную бактериемию у больных перитонитом / В.С. Савельев, Б.В. Болдин, Б.Р. Гельфанд // Хирургия. — 1993. — № 10. — С. 25—28.

**ЗАСТОСУВАННЯ
АДАПТОВАНИХ
БАКТЕРІОФАГІВ
ДЛЯ ЕНТЕРАЛЬНОЇ
ДЕТОКСИКАЦІЇ ПРИ
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ
ГОСТРИМ РОЗЛИТИМ
ПЕРИТОНІТОМ**

**Р. В. Бондарев, В. І. Бондарев,
О. Ч. Хаджієв, С. С. Селіванов**

Резюме. Вивчено результати лікування 59 хворих із гострим розлитим перитонітом. Серед них у 29 пацієнтів (основна група) здійснювали декомпресію та ентеральний лаваж із застосуванням адаптованих бактеріофагів, у 30 пацієнтів (контрольна група) — інтестинальний лаваж антибактеріальними препаратами у поєднанні із зондовою ентеросорбцією. Встановлено, що лаваж тонкої кишки бактеріофагами через назоінтестинальний зонд у післяопераційному періоді дозволяє ефективно усувати патологічну внутрішньопросвітну бактеріальну контамінацію, знижує токсичність ентерального вмісту, що сприяє швидшому відновленню перистальтики кишечника, розв'язанню перитоніту та інтоксикації, зменшенню числа ускладнень.

Ключові слова: перитоніт, детоксикація, бактеріофаг.

**ADAPTED USE OF
BACTERIOPHAGES FOR
ENTERIC DETOXIFICATION
IN THE TREATMENT OF
PATIENTS WITH ACUTE
PERITONITIS**

**R. V. Bondaryev, V. I. Bondaryev,
O. Ch. Khazhiyev, S. S. Selivanov**

Summary. Results of the treatment in 59 patients with acute peritonitis. Among them, 29 patients (study group) performed decompression and enteral lavage using adapted bacteriophages in 30 patients (control group) — intestinal lavage antibacterial drugs in combination with the probe enterosorption. Established that lavage of the small intestine with the help of bacteriophages via nasogastric probe in the postoperative period can effectively eliminate the pathological intraluminal bacterial contamination, reduces the toxicity of enteric contents, which contributed to more rapid recovery of intestinal peristalsis, resolution of peritonitis and intoxication, fewer complications.

Key words: peritonitis, detoxification, bacteriophages.