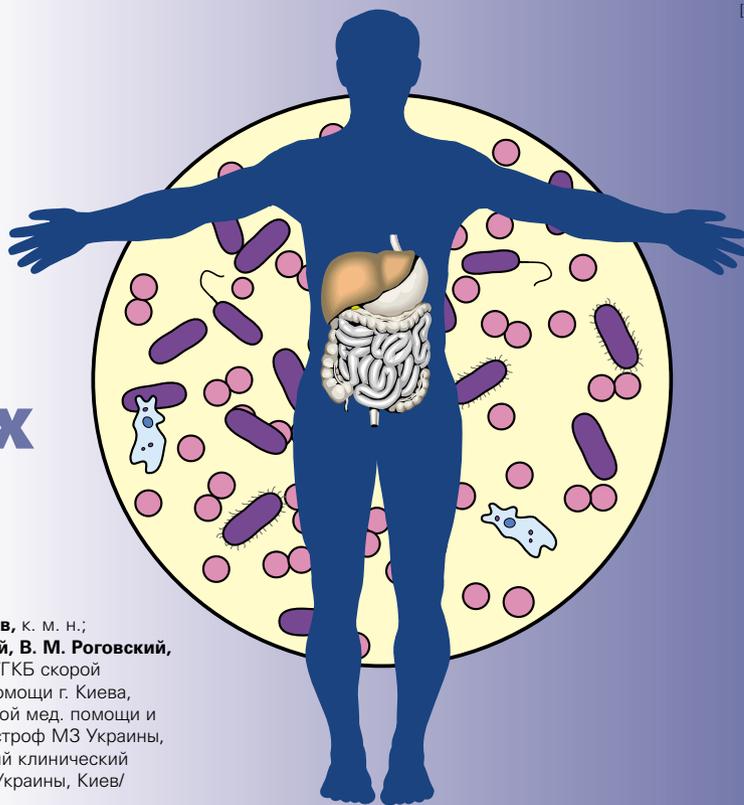


Энтеральное введение лактулозы при лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости



Е. П. Коновалов, к. м. н.;
В. Н. Терлецкий, В. М. Роговский,
Б. Ф. Яковлев /ГКБ скорой
медицинской помощи г. Киева,
УНПЦ экстренной мед. помощи и
медицины катастроф МЗ Украины,
Главный военный клинический
госпиталь МО Украины, Киев/

Доказано, что одним из универсальных генетических механизмов острых заболеваний органов брюшной полости является синдром энтеральной недостаточности (СЭН). При тяжелых гнойно-некротических процессах (перитоните, панкреонекрозе, острой кишечной непроходимости и т. п.) кишечник, постепенно утрачивая свои физиологические функции, превращается в “недренируемый внутрибрюшной абсцесс”, что усугубляет общую интоксикацию, детерминирует развитие синдрома системного ответа на воспаление, абдоминального сепсиса и полиорганной несостоятельности [1, 2, 4, 5, 9, 14].

При воспалении брюшины развивается дисбаланс в естественном микробиоценозе пищевого тракта, нарушается распределение микроорганизмов по различным отделам кишечника. При этом различают 4 фазы нарушения кишечной микробиоты [8]. В первой фазе патологического процесса происходит уменьшение количества симбионтов (бифидо-, лактобактерий, кишечной палочки) в местах их естественного обитания на 1–2 порядка. Во

второй фазе изменяется видовое соотношение микрофлоры с увеличением численности условно-патогенных бактерий — стафилококков, протей. Последние приобретают незначительно выраженные гемолитические свойства, т. е. проявляют агрессивность. В третьей фазе изменяется локализация аутохтонной флоры — она перемещается в отделы кишечника, где ранее не встречалась. Здесь отмечается значительное уменьшение количества анаэробов (бифидо- и лактобактерий до 10^5 – 10^6 /мл) и постепенное увеличение численности аэробных микроорганизмов. Условно-патогенная флора приобретает выраженные агрессивные свойства. В большом количестве верифицируются кандиды, протей, клебсиелла, энтеробактерии, стафилококки. Таким образом, развивается процесс проксимальной микробной контаминации. Четвертая фаза характеризуется отсутствием бифидобактерий, значительным уменьшением количества лактобактерий и кишечной палочки. Существенно нарушается количественное соотношение облигатных и факультативных микроорганизмов, их биологические свойства — кумулируются энтеро- и цитотоксины.

Этот процесс сопровождается избыточной микробной колонизацией тонкой кишки, где среднее число микроорганизмов достигает 10^9 – 10^{12} /мл, т. е. фактически соответствует их концентрации в толстой кишке (в 1 г каловых масс) [8, 12].

Усиленное развитие патогенной аллохтонной микрофлоры ослабляет местную иммунную защиту слизистой оболочки, приводя к снижению ее барьерной функции, угнетению функциональной активности системы мононуклеарных фагоцитов, потере антагонистических свойств нормальной микрофлоры кишечника по отношению к патогенным и гнилостным микробам, падению витаминобразующей и ферментной функций. Выделяемые патогенными микроорганизмами капсульные антигены белковой и полисахаридной природы обеспечивают избирательную возможность их адгезии к поверхности энтероцитов. После фиксации микробных клеток наблюдается их пролиферация. Выделяющийся при этом энтеротоксин (эндотоксин) вызывает нарушение транспорта электролитов, приводя к усиленной секреции в просвет кишки, водному дисбалансу и

выраженной дегидратации организма. Образованные аллохтонными патогенными микроорганизмами экзотоксины обуславливают метаболическую дисфункцию покровных клеток, нарушение соотношения между секрецией и абсорбцией жидкости, а также оказывают цитотоксический эффект, сопровождающийся разрушением клеточных мембран эпителиоцитов [11]. Немалую роль в развитии СЭН при перитоните играют выделяемые патогенной микрофлорой “факторы агрессии”. Подавляющее большинство аэробных и анаэробных бактерий обладает -лактамазной активностью: патогенный стафилококк — в 62,1 %, кишечная палочка — в 56,7 %, синегнойная палочка — в 75 %, протей и бактероиды — в 100 % случаев. Ингибирование этим ферментом -лактамных антибиотиков (пенициллинов и цефалоспоринов) резко снижает их клиническую эффективность при перитоните. Выработка микроорганизмами каталазы обеспечивает их эффективную защиту от дегградации под действием кислорода и перекиси водорода, продуцируемых нейтрофильными гранулоцитами. Причем такие микроорганизмы, как бактероиды и протей, вырабатывают этот фермент в 100 % случаев. Значительное число штаммов стафилококка (93,75 %) и бактероидов (66,7 %) продуцирует фермент гиалорунидазу, который увеличивает проницаемость биологических мембран и тканей. Это обеспечивает распространение инфекции за пределы эпителиальных барьеров, способствуя ее генерализации. Максимальный уровень гепариназной активности установлен у бактероидов, патогенного и эпидермального стафилококка (77,8; 75 и 4,9 % штаммов соответственно). Выработывая гепариназу, микрофлора при перитоните наряду с другими факторами способствует гиперкоагуляции, нарушению внутрисосудочного кровотока, микроциркуляции и развитию ДВС-синдрома. Установлено, что существенную роль в генерализации инфекции и нарушении барьерной функции слизистой оболочки пищевого канала играет обнаруженная у ряда микроорганизмов (бактероидов, синегнойной и кишечной палочек, протей и золотистого стафилококка) способность к активной продукции ферментов липазы, дезоксирибонуклеазы, протеазы и АТФ-азы. Доказано, что 82,3 % штаммов микроорганизмов продуцируют одновременно несколько “ферментов агрессии”. Во многом

с процессом дисбактериоза связано увеличение в просвете кишки содержания лактатдегидрогеназы, аланиновой и аспарагиновой трансминаз, щелочной фосфатазы, амилазы, билирубина и калия [4, 6, 10].

Разнонаправленное воздействие этих многочисленных патогенных факторов на структурные образования слизистой оболочки кишечника приводит к резкому изменению ее свойств (особенно барьерных) и “прорыву” патогенной микрофлоры в лимфатическое русло, порталный кровоток и свободную брюшную полость, иными словами — к так называемой **бактериальной транслокации** [1, 2, 4, 5, 7, 14–16]. Развитию патологической проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки способствуют также усиленное размножение кишечных бактерий и колонизация ими проксимальных отделов пищевого канала; уменьшение синтеза макрофагами пищевого канала и печени естественных защитных факторов (LPS-связывающего протеина, липопротеина высокой плотности); повреждающее действие мультифакторной гипоксии, избыточных концентраций противовоспалительных медиаторов (как результат синдрома системного ответа на воспаление при прогрессировании абдоминального сепсиса) и других токсических продуктов, образование которых связано с извращенным внутрикишечным и пристеночным пищеварением [9, 14]. В настоящее время именно этому патологическому синдрому отводится основная роль в процессе насыщения организма эндотоксином (с включением липополисахаридного комплекса), являющимся основным индуктором его развития, а также возникновения абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности. Именно с интенсивностью бактериальной транслокации связывают характер и выраженность эндогенной интоксикации, развитие и прогрессирование синдрома полиорганной дисфункции [1, 2, 4, 5, 7, 14–16]. Таким образом, необходимой предпосылкой успешного лечения при СЭН является коррекция кишечного микробиоценоза.

В профилактике и лечении кишечных дисбиозов существует два принципиальных подхода:

- ▶ введение в пищевой канал пробиотических бактерий и их метаболитов;
- ▶ введение специальных веществ — пребиотиков, которые в толстой кишке выступают в качестве питательной среды для нормальной

микрофлоры хозяина, что поддерживает колонизационную резистентность и обеспечивает антиинфекционную защиту [3, 13].

В первом случае значительная часть бактерий гибнет в агрессивных средах желудка и двенадцатиперстной кишки, при этом в толстую кишку попадает недостаточное их количество. Поэтому приоритетным направлением коррекции микрофлоры является использование пребиотиков. На наш взгляд, один из перспективных с этой точки зрения препаратов — это **Лактувит** (производитель — отечественная фирма “Юрия-фарм”), действующим веществом которого является лактулоза — дисахарид, синтезируемый из галактозы и фруктозы. Помимо оптимизации качественного и количественного состава микрофлоры лактулоза способствует снижению внутрикишечного рН, стимулирует пропульсивную активность кишечника, увеличивает объем каловых масс и размягчает его содержимое. Это происходит вследствие расщепления лактулозы бифидо- и лактобактериями до низкомолекулярных органических кислот — молочной, уксусной, масляной и пропионовой.

Лактулоза — незаменимый препарат для лечения портосистемной энцефалопатии (ПЭ) при печеночноклеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании. Несомненно, ПЭ является неперенным компонентом панкреатогенной энцефалопатии, а также прочих нервно-психических расстройств на фоне эндотоксикоза при хирургических заболеваниях брюшной полости. Эффект лактулозы в данной ситуации связан с ингибированием образования в кишечнике патогенной и гнилостной микрофлорой аммиака и прочих нейротоксинов — фенола, меркаптана, индола, скатола. В норме эти вещества образуются в толстой кишке при участии протеолитической микрофлоры в процессе гидролиза белка и обезвреживаются гепатоцитами, а при упомянутой патологии — поступают в общий кровоток и, проникая через гематоэнцефалический барьер, вызывают ПЭ. Лактулоза препятствует размножению бактерий-аммониепродуцентов, всасыванию аммиака и токсических аминов — при снижении рН свободный аммиак трансформируется в ионизированную форму, которая слабо всасывается и быстро выводится с калом (лактозоиндуцированная диарея). Следует также отметить, что лак-

тулоза не всасується в тонкій кишці із-за відсутності в організмі специфічних ферментів, не подразнює слизову оболонку кишечника, не має серйозних побічних ефектів.

Матеріали і методи

В ході дослідження вивчені впливи інтраєюнального введення сиропу Лактувита (лактозу) на перистальтичну активність кишечника, його толерантність до предстоящої харчової навантаження, а також мікробний пейзаж тощої кишки у 12 хворих (7 чоловіків і 5 жінок в віці 38–63 років) з важкими формами некротичного панкреатиту (6–8 балів за шкалою Ranson в момент надходження) і у 5 хворих (4 чоловіків і 1 жінку, 21–57 років), оперованих з приводу перфоративних язв шлунка і дванадцятиперстної кишки (ДПК), ускладнених перитонітом. Групу порівняння склали 7 хворих з некротичним панкреатитом (НП) (5 чоловіків і 2 жінки, 29–58 років) і 4 хворих після неотложних втручань на шлунку і ДПК (2 чоловіків і 2 жінки, 37–52 років). Для хворих з НП спочатку був характерний виражений парез кишечника, резистентний до медикаментозної корекції.

Важливим принципом лікування подібних пацієнтів виявилось строге заборонення перорального прийому рідини і їжі. З допомогою ендоскопа на 25–30 см дистальніше дуоденоєюнального переходу проводили тонкий поліхлорвиниловий зонд для харчування, яке починали спущати за 3–4 доби після купірування гострих явищ ендотоксикозу і адаптації кишечника до предстоящої харчової навантаження (інтраєюнальна інфузія глюкозо-електролітних сумішей, внутривенне введення розчинів сорбітолу, ксиліту, пентоксифіліну, прокінетиків). Хворі, оперовані з приводу язвенної хвороби шлунка і ДПК, краще реагували на лікування післяопераційного пареза: тут частіше відсутнювала необхідність в столь значимих зусиллях для відновлення пропульсивної активності кишечника, і 1–2 внутрішні інфузії солевих ізотонічних розчинів з додаванням гіпертонічних приводили до появи перистальтичних рухів, зменшенню метеоризму, відходу газів.

Лактувіт вводили 3 рази в добу по 50 мл на 100 мл 0,9 % розчину NaCl

в товсту кишку через зонд в режимі болуса. Довжина курсу у хворих НП складала від 5–7 до 12 доб і більше, у пацієнтів з язвенною хворобою — як правило, не перевищала 5–7 днів. Перистальтичну активність оцінювали з допомогою аускультації. Також здійснювали рентгенологічний контроль вираженості пареза. Аспірат з тощої кишки отримували з допомогою стерильного шприца, матеріал досліджували в мікробіологічній лабораторії на мікрофлору і щільність мікробного обсеменення (на 1 мл).

Результати і їх обговорення

Серед хворих НП в 8 (66,7 %) випадках відзначали діарею до 5–6 разів в добу, що супроводжувалося деяким зменшенням метеоризму, активізацією перистальтики (за даними фізичного і рентгенологічного обстеження). У 4 (33,3 %) хворих даної групи при введенні лактулози метеоризм не зменшався, хоча відзначалася деяка активізація перистальтики. У цих пацієнтів мали місце розпространені ураження парапанкреатичної і забрюшинної клітки. Вони були прооперовані на 8–11-й добу після надходження, троє з них загинули. Серед 8 пацієнтів, позитивно відреагувавши на введення лактулози, 6 успішно лікувалися виключно консервативними методами, двоє потребували хірургічного втручання; один з них помер в зв'язі з поліорганною недостатністю. Серед одужавших хворих посіви харчового з тощої кишки тільки в 3 випадках дали позитивний результат: бактерії (10^3 /мл) — 1 спостереження, ентерококи (10^2 – 10^3 /мл) — 2 спостереження (що відповідає нормі). У хворих, внаслідок смерті, на фоні генералізації панкреатогенної інфекції і сепсису в аспіраті з тонкої кишки визначали: кандиду (10^3 – 10^4 /мл) — в 3 випадках, ентерококи (10^5 – 10^6 /мл) — в 2, бактерії (10^5 – 10^6 /мл) — в 3. Хворим з НП з групи порівняння Лактувіт не вводили, обмежуючись ентеральною інстиляцією глюкозо-електролітних сумішей. Відновлення перистальтики, зняття пареза відбувалося довго. Ефективність традиційної медикаментозної стимуляції пропульсивної активності і клізм суттєво поступала дієвості лактулози. У 5 осіб з

цеї групи явища пареза зберігалися до 6–7 доб. При цьому у 4 пацієнтів в ці терміни мали місце позитивні результати посівів з тощої кишки: бактерії (10^4 – 10^5 /мл) — у 2 хворих, ентерококи (10^4 – 10^5 /мл) + кандиди (10^3 /мл) — у 1 пацієнта. Всім їм в подальшому потребувалося оперативне втручання. З них померли 2 людини: 1 — від сепсису і 1 — від аррозивного кровотечення з гілки *a.gastrica sin.*

Що стосується хворих, оперованих з приводу язвенної хвороби, слід підкреслити, що введення Лактувита через харчовий зонд, починаючи з наступних доб після операції, сприяло швидкій ліквідації явищ післяопераційного пареза — на 12–36 ч. Явища незадовільної переносимості лактулози (збільшення надування, біль при русі кишечника, тенезми, тошнота), обумовили відмову від препарату, відзначені в 2 випадках. Мікробіологічні дослідження харчового з тощої кишки пацієнтів, оперованих з приводу язви, відхилень від норми не виявили. Що стосується термінів початку ентерального зондового харчування, то у всіх хворих НП, отримавши лактулозу (при її адекватній переносимості), вони скоротилися на 2–3 доби, що дуже важливо з точки зору профілактики гіперкатаболізму, кишечної недостатності, декомпенсованого дисбіозу, мікробної транслокації і розвитку панкреатичної інфекції. Для пацієнтів, оперованих з приводу ускладнень язвенної хвороби шлунка і ДПК, останнє питання не менш актуально. В наших спостереженнях введення Лактувита у даної категорії хворих відобразилося на термінах відновлення діяльності кишечника і початку ентерального зондового харчування, однак сприяло оптимізації їх подальшого лікування — покращенню загального стану і відсутності будь-яких ознак дисбактеріозу на фоні комплексної антибактеріальної терапії, навіть без використання спеціальних антимікотичних препаратів.

Таким чином, лактулозу можна розглядати як альтернативу противіроговим триазолам для профілактики грибкових уражень харчового каналу у хворих хірургічного профілю, отримуючих агресивну антибактеріальну терапію.

Выводы

1. Энтеральное введение лактулозы у больных с НП способствует успешной адаптации пищевого тракта к предстоящей пищевой нагрузке за счет более раннего восстановления пропульсивной активности кишечника.
2. Энтеральное введение лактулозы способствует поддержанию колонизационной резистентности у хирургических больных, тем самым снижая вероятность возникновения инфекционных осложнений.
3. Использование лактулозы облегчает тяжесть патологического процесса при хирургических заболеваниях органов брюшной полости, предотвращает развитие дисбактериозов вследствие комплексной антибактериальной терапии. С этой точки зрения Лактувит можно рассматривать как перспективную альтернативу противогрибковым препаратам для профилактики микотических поражений пищевого тракта у данной категории больных.

Литература

- [1] Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестар-еющую проблему. Стратегия и тактика лечения/ Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Бурневич С. З. и др.// Вестник интенсивной терапии. – 1997. – № 1. – С. 10–16.
- [2] Белобородов В. Б. Сепсис — современная проблема клинической медицины// Рус. мед. журн. – 1997. – Т. 5, № 24. – С. 1591–1596.
- [3] Габриэлян Н. И., Горская Е. М., Снегова Н. Д. Функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта и последствия ее нарушений после хирургических вмешательств// Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 9. – С. 24–29.
- [4] Гаин Ю. М., Леонович С. И., Алексеев С. А. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение. – Минск, 2000.
- [5] Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И., Бурневич С. З. Абдоминальный сепсис// Рус. мед. журн. – 1999. – № 5/7. – С. 6.
- [6] Петров В. П., Кузнецов И. В., Домникова А. А. Интубация тонкой кишки при лечении больных с перитонитом и кишечной непроходимостью// Хирургия. – 1999. – № 5. – С. 41–44.
- [7] Саенко В. Ф. Сепсис// Сепсис и антибактериальная терапия: Сб. статей и рефератов. – К.: Нора-Принт, 1997. – С. 4–6.
- [8] Харченко Н. В., Черненко В. В. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника: Метод. рекоменд. – К., 2000.
- [9] Deitch E. A. Bacterial translocation: influence of different modes of power supply// Gut (Engl.). – 1994. – V. 35 (Suppl. 1). – P. 23–27.
- [10] Finegold S. M. Review of Early Research on Anaerobes// Clin. Infection Diseases. – 1994. – V. 18 (Suppl. 14). – P. 248–249.
- [11] Henderson G. M. (Хендерсон Дж. М.) Патолофизиология органов пищеварения: Пер. с англ. – М.-СПб: Из-во БИНОМ, Невский диалект, 1999.
- [12] Simon G. L., Gorbach S. L. The human intestinal microflora// Digestive Diseases. – V. 84. – P. 147–162.
- [13] Van der Waaij D. The colonisation resistance of the digestive tract in different animal species and in man: a comparative study// Epidemiol. Infect. – 1990. – V. 105, № 2. – P. 237–243.
- [14] Van Leeuwen P. A., Boermeester M. A., Houdijk A. P. Clinic value of a translocation// Gut (Engl.). – 1994. – V. 35 (Suppl. 1). – P. S28–S34.
- [15] Wells C. L., Maddaus M. A., Rotstein O. D., Simmons R. L. Factors affecting the translocation of intestinal bacteria into intra-abdominal abscesses// Microecol. Ther. – 1985. – V. 15. – P. 93–101.
- [16] Zapata-Sirvent R. L., Hansbrough J. F. Bacterial translocation. A role in an etiology of a sepsis and multiorgane insufficiency// GEN (Venezuela). – 1992. – V. 46, № 2. – P. 137–151.

ЛЕФЛОЦИН® (левофлоксацин)

Новий антибактеріальний препарат з групи фторхінолонів для внутрішньовенного введення

- широкий спектр дії, включаючи анаеробні, атипичні і полірезистентні форми збудників інфекцій
- швидка і тривала бактерицидна дія
- низька вірогідність розвитку резистентності мікроорганізмів

P. 07.03/07095 від 09.07.03

Вірний друг



ЛАКТУВІТ® (сироп лактулози)

Потужний фізіологічний вітчизняний препарат, що поновлює нормальну мікрофлору кишечника

- профілактика та лікування дисбактеріозу кишечника, у тому числі спричиненого прийомом антибіотиків, і захворювань ШКТ
- ефективна дія при закрепах будь-якої етіології, незалежно від віку
- успішне використання при печінковій та нирковій недостатності
- профілактика раку товстої кишки
- активізація імунної системи кишечника
- зниження підвищеного рівня холестерину в крові (значно зменшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань і смерті від інфарктів та інсультів)

P. UA/2518/01/01 від 25.01.05

Ваше здоров'я...

інтернет-аптека

аптека 03 .com.ua

швидка фармацевтична допомога

тел. 270-271-1

За ціною виробника

ЮРІЯ-ФАРМ

1100 м. Київ, вул. Гоголя, 110
тел./факс (044) 270-271-1, 270-01-01
e-mail: info@juria-pharm.com.ua, www.juria-pharm.com.ua