

# Состояние колонизационной резистентности у хирургических больных в раннем послеоперационном периоде

Чеботарь А.Б.<sup>1</sup>, Чубик М.В.<sup>2</sup>, Красноженов Е.П.<sup>1</sup>, Дамбаев Г.Ц.<sup>1</sup>

## The condition of colonization resistance in surgical patients early after the surgery

*Chebotar' A.B., Choubik M.V., Krasnozhenov Ye.P., Dambayev G.Ts.*

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> Томский политехнический университет, г. Томск

© Чеботарь А.Б., Чубик М.В., Красноженов Е.П., Дамбаев Г.Ц.

Исследован один из главных компонентов пускового механизма гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных — нормальная микрофлора, отражающая состояние колонизационной резистентности организма — ведущего защитного механизма противодействия госпитальным инфекциям.

Установлены изменения микрофлоры различных биотопов организма больных в зависимости от локализации патологического очага и срока после операции. Комплексный подход к изучению колонизационной резистентности позволил выявить не только дисбиотические изменения, но и нарушения некоторых иммунных механизмов общей и местной противоинойфекционной защиты у хирургических больных.

Селективную деконтаминацию желательнo сочетать с приемом препаратов, нормализующих индигенную микрофлору хозяина (специальные диеты, стимуляторы роста представителей нормальной флоры, назначение зубиотиков), и иммуностимулирующей терапией.

**Ключевые слова:** колонизационная резистентность, микрофлора, послеоперационный период.

We have examined one of the main components of the mechanism of purulent-inflammation complications in surgical patients. It is normal microflora which reflects the condition of colonization resistance of the organism which is a leading mechanism of opposition to hospital infections.

We have established changes of microflora of different biotopes of the organism in dependence on pathologic focus localization and of the period after the surgery.

Complex approach to the investigation of colonization resistance allowed to discover not only dysbiotic changes but disturbances of some immunological mechanisms of total and local anti-infectious protection in surgical patients. It is desirable to combine selective decontamination with taking drugs which normalize indigenou micro-flora of the host (special diets, growth stimulators of normal microflora representatives, eubiotics) and immune-stimulating therapy.

**Key words:** colonization resistance, microflora, postoperative period.

УДК 616-089.168.1-056-052

### Введение

В настоящее время накоплен большой фактический материал о роли микрофлоры в жизнедеятельности человека. Нормальная микрофлора способствует поддержанию необходимого барьерного уровня слизистых оболочек, кожи и образует первую линию защиты от инфекций, а также выполняет ряд других важных функций в организме человека [13, 14]. Изменения в видовом составе микрофлоры не только свидетельствуют о нарушении бактериального равновесия в разных микробиотопах, но и являются показателями функциональных и анатомических повреждений определенных структурно-физиологических мест организма [2, 7].

Явления дисбактериоза у хирургических больных могут быть связаны с подавлением иммунных сил организма, обусловленным воздействием обезболивающих препаратов и хирургического вмешательства, иммунодефицитным влиянием на организм длительного антибактериального лечения до поступления больного в стационар и в послеоперационном периоде. Все это в значительной мере усугубляет состояние больных и благоприятствует развитию у них оппортунистических инфекций. Кроме того, госпитальная инфекция наиболее часто возникает в отделениях реанимации и интенсивной терапии, что объясняется большим числом инвазивных вмешательств, во время которых имеется возмож-

ность повреждения слизистых оболочек и кожных покровов, активации аутофлоры и развития эндогенной инфекции.

Цель настоящей работы — выявление изменений колонизационной резистентности слизистых оболочек и кожных покровов у хирургических больных в раннем послеоперационном периоде.

## Материал и методы

Обследовано 75 больных обоего пола в возрасте от 15 до 80 лет, находившихся на лечении в клинике госпитальной хирургии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). Сопутствующая патология в виде заболеваний сердечно-сосудистой системы наблюдалась у 9 пациентов (12%).

Больные, госпитализированные в плановом порядке, находились в стационаре до операции от 3 до 7 сут. Антибиотикопрофилактика до операции не проводилась. В послеоперационном периоде всем пациентам назначали базовые антибиотики. Прекращение антибактериальной терапии производилось при наступлении клинического улучшения состояния пациента, нормализации температуры на протяжении 24—48 ч и нейтропении в течение 5 сут. Длительность антибиотикотерапии в среднем составляла от 5 до 7 сут. Оперативное вмешательство у исследуемых пациентов проводилось под общим обезболиванием по принятой методике. Все больные в зависимости от локализации патологии были разделены на три группы: с заболеваниями органов грудной полости (26 человек), с заболеваниями органов брюшной полости (24 человека), больные с урологической патологией (25 человек). Материалом для изучения служили периферическая кровь, смыв с кожи предплечья и межпальцевых промежутков обеих рук, слизь зева, испражнения. Взятие материала проводили при поступлении в стационар и через 3, 7, 14 сут после операции.

Качественное и количественное исследования микрофлоры выполняли согласно методике МЗ СССР, мето-

дическим рекомендациям по диагностике дисбактериозов [12].

Изучение показателей периферической крови (количество лейкоцитов и их отдельных морфологических форм, содержание гемоглобина, СОЭ) осуществляли стандартными гематологическими методами, принятыми в лабораторной практике [11]. На основании полученных данных вычисляли соотношения показателей периферической крови, отражающих наличие у больных дисбактериоза [1]. Определяли следующие коэффициенты: отношение сегментоядерных нейтрофилов к палочкоядерным (менее 11); лимфоцитов к палочкоядерным нейтрофилам (менее 10); моноцитов к палочкоядерным нейтрофилам (менее 1); гемоглобина к СОЭ (менее 11); СОЭ к моноцитам (более 2).

Концентрация иммуноглобулинов (Ig) M, G в крови и секреторного IgA в слюне выявлялась методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием моноспецифических сывороток фирмы «ИмБио» (Россия). Определение активности лизоцима слюны осуществлялось нефелометрическим методом по В.Г. Дорофейчуку [11].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента. Определяли среднее значение *X* и ошибку среднего *m* [8]. Значения *p* < 0,05 принимались как достоверные различия.

## Результаты

Результаты исследований показали, что ранний послеоперационный период у хирургических больных характеризуется дисбалансом микробного равновесия в организме. В микробиоценозе пульмонологических больных в этот период (на 7-е сут) резко повышается содержание транзиторной микрофлоры (табл. 1), что является следствием снижения резидентных представителей.

Таблица 1  
Высеваемость различных микроорганизмов у пульмонологических больных на 7-е сут после операции, % ( $\bar{X} \pm m$ ,  $n = 55$ )

Область исследования	Микроорганизмы				
	Эшерихии	Вибрионы	Стрептококк гемолитический	Стафилококк	Грибы рода <i>Candida</i>
Кожа предплечья	46,67 ± 0,23	40,00 ± 0,25	86,67 ± 0,63	80,00 ± 0,20	33,33 ± 0,21
Кожа пальцев рук	26,67 ± 0,13	53,33 ± 0,25	40,00 ± 0,16	80,00 ± 0,15	46,67 ± 0,20
Зев	13,33 ± 0,05	—	80,00 ± 0,44	73,33 ± 0,45	13,33 ± 0,04

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: *n* — количество больных в выборке.

Бактериологический анализ испражнений больных с абдоминальной патологией обнаружил изменения количе-

ственного и качественного состава микрофлоры кишечника в течение послеоперационного периода: происходит умень-

шение количества обычно составляющих ее микроорганизмов (бифидобактерии, лактобактерии) и увеличение содержания факультативно-анаэробной (кишечная палочка) и остаточной микрофлоры, главным образом, стафилококков, дрожжеподобных грибов рода *Candida*, энтеробактерий (табл. 2).

Сдвиги в составе микрофлоры более выражены у пульмонологических больных и в значительной степени зависят от локализации патологического очага. Для пульмонологических больных наиболее характерны изменения микрофлоры кожи и зева, для пациентов с абдоминальной патологией свойственны нарушения микробиоценоза кишечника, у лиц с урологической патологией преобладают расстройства дермальной флоры. Интродукция условно-патогенных бактерий прежде всего происходит в таких биотопах, как кожа межпальцевых промежутков рук, зев, кишечник.

Общеизвестно, что при развитии воспалительного процесса, в различных стрессовых ситуациях в периферической крови меняется количество лейкоцитов: гранулоцитов (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) и агранулоцитов

(лимфоциты, моноциты). В данном исследовании для 3-х сут после оперативного вмешательства характерны умеренные изменения концентрации некоторых типов лейкоцитов одновременно в разных направлениях: увеличение содержания нейтрофилов в крови, тогда как количество лимфоцитов и эозинофилов снижается. На 7-е сут после операции во всех группах больных с различной патологией выявлялось некоторое снижение содержания клеточных элементов периферической крови.

Простота и доступность исследования периферической крови позволили определить коэффициенты соотношений различных показателей и использовать этот тест для установления дисбиотических состояний. Показатель отношения сегментоядерных нейтрофилов к палочкоядерным клеткам в течение всего времени наблюдения менялся, однако не достигал диагностического значения (менее 11). Все остальные индексы отчетливо указывали на дисбактериоз и возможную бактериемию, выраженные на 3-и сут после операции (табл. 3).

Таблица 2

Уровень остаточной микрофлоры в 1 г фекалий у больных с абдоминальной патологией в послеоперационном периоде,  $Ig X \pm m$ , КОЕ/г ( $n = 25$ )

Срок обследования	Микроорганизмы			
	Энтеробактерии	Псевдомонас	Грибы рода <i>Candida</i>	Золотистый стафилококк
До операции	7,0 ± 0,3	6,4 ± 0,2	2,7 ± 0,1	2,8 ± 0,1
На 14-е сут после операции	9,1 ± 0,3 $p < 0,05$	8,4 ± 0,4 $p < 0,05$	4,6 ± 0,3 $p < 0,05$	6,1 ± 0,3 $p < 0,05$

Примечание.  $p$  — уровень достоверности при сравнении показателей в группе больных до операции и больных на 14-е сут после операции.

Таблица 3

Коэффициенты показателей периферической крови у больных с различной патологией на 3-и сут после операции ( $X \pm m$ ,  $n = 20$ )

Группа обследованных	Показатель			
	Отношение количества лимфоцитов к палочкоядерным нейтрофилам	Отношение моноцитов к палочкоядерным нейтрофилам	Отношение гемоглобина к СОЭ	Отношение СОЭ к моноцитам
Здоровые ( $n = 5$ )	24,10 ± 2,10	4,60 ± 0,34	18,60 ± 5,44	4,30 ± 0,40
Пульмонологические больные ( $n = 6$ )	3,70 ± 0,33 $p < 0,05$	0,50 ± 0,03 $p < 0,05$	6,20 ± 1,52 $p < 0,05$	15,10 ± 1,10 $p < 0,05$
Абдоминальные больные ( $n = 4$ )	21,20 ± 1,83 $p > 0,05$	1,87 ± 0,12 $p < 0,05$	4,60 ± 1,77 $p < 0,05$	8,20 ± 0,70 $p > 0,05$
Урологические больные ( $n = 5$ )	0,90 ± 0,08 $p < 0,05$	1,37 ± 0,14 $p < 0,05$	7,20 ± 1,50 $p < 0,05$	3,90 ± 0,22 $p < 0,05$

Примечание.  $p$  — уровень достоверности при сравнении показателей в группе здоровых людей с каждой группой больных.

Снижение содержания IgM и IgG в сыворотке крови, IgA в слюне на 3-и и 7-е сут после операции связано, вероятно, с белково-энергетической недостаточностью у больных в этот период и лимфопенией. Уменьшение в слюне количества лизоцима обусловлено лейкопенией и сниженной

способностью лейкоцитов синтезировать данный фактор резистентности.

В последнее время нарушение микрофлоры, состояние иммунного статуса и проявление болезни рассматривают в совокупности, причем роль пускового механизма в каждом

конкретном случае может принадлежать любому из этих компонентов. В формировании мукозального иммунитета особая роль принадлежит нормальной микрофлоре, IgA и лизоциму. Снижение высеваемости энтеробактерий из зева на

3-и сут послеоперационного периода сопровождалось увеличением гемолитического стрептококка, наиболее выраженным (на 60%) в группах больных с абсцессом легких, с резекцией легкого и с осложнением пневмонией. Данные явления происходили на фоне угнетения лизоцимной активности слюны и содержания в ней секреторного иммуноглобулина, что в большей степени было характерно для пациентов с пульмоэктомией и осложнениями основного процесса.

Таким образом, все обнаруженные изменения показателей антиинфекционной защиты у хирургических больных в раннем послеоперационном периоде отчетливо проявляются на 3-и, 7-е и 14-е сут. При этом сдвиги гематологических и иммунологических факторов резистентности более выражены на 3-и сут и нормализуются к 14-м сут. Нарушения микробного статуса, наоборот, нарастают к 7-м и 14-м сут.

## Обсуждение

Микробиоценоз различных органов и полостей человека является весьма чувствительной индикаторной системой, которая способна реагировать качественными и количественными сдвигами на любые физиологические и патологические изменения в состоянии макроорганизма и препятствовать инвазии патогенных микроорганизмов [5, 6].

Известно, что исследование микрофлоры организма — это высокоинформативный и доступный метод оценки состояния здоровья человека, коррелирующий с другими клиническими и лабораторными показателями [9].

Повышение обсемененности кожи эшерихиями имеет значение, так как кишечная палочка может вызывать гнойные воспаления, септицемии сама по себе или совместно с гноеродными кокками и другими грамотрицательными бактериями [3]. В микрофлоре кожи межпальцевых промежутков рук сапрофитические стафилококки утратили свое доминирующее положение, уступив место грамотрицательным бактериям и грибам. Увеличение содержания на коже гриба рода *Candida* способствует развитию кандидоза, сопутствующего заболеванию или осложнениям любой патологии, приводящей к иммунодефициту [14]. Причиной его может являться интенсивная антибиотикотерапия больных в после-

перационном периоде. Высокая степень обсемененности кожи рук гемолитическим стрептококком может обусловить гнойные осложнения вплоть до септических состояний у послеоперационных больных.

Значительная высеваемость гемолитического стрептококка из зева и мокроты пульмонологических больных указывает на опасность возникновения у пациентов ангин и пневмоний. Это может привести к развитию дисбактериоза (наиболее тяжелыми формами которого является генерализованный кандидоз (кандидосепсис), стафилококковый энтероколит, псевдомембранозный колит), дисметаболических состояний, а также способствовать развитию хронических инфекционно-воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем и др. [15, 16].

Причиной повышения содержания нейтрофилов, вероятно, является воспалительная реакция на повреждение тканей в ходе операции и раздражение костного мозга в результате кровопотери [4]. Данное явление можно объяснить оттоком клеток из крови, депонированием их в тканях в очаге оперативного вмешательства и перераспределением внутри сосудистой системы.

Больные со сниженной противoinфекционной резистентностью подвержены не только эндогенным инфекциям, но и являются источником потенциально-патогенных микроорганизмов для других людей, особенно больных, находящихся в одной палате. Поэтому для предотвращения возникновения нозокомиальных инфекций рекомендуется назначать им профилактический прием антибиотиков, селективно ингибирующих размножение условно-патогенных бактерий и не оказывающих существенного влияния на индигенную флору и связанную с ней колонизационную резистентность. Подобную селективную деконтаминацию рекомендуется проводить хирургическим больным в период их обследования, постановки диагноза и выбора метода хирургического вмешательства. Ее желательно сочетать с приемом препаратов, нормализующих индигенную микрофлору хозяина (специальные диеты, стимуляторы роста представителей нормальной флоры, назначение зубиотиков), и с иммуностимулирующей терапией.

## Заключение

У хирургических больных с различной локализацией патологического очага выявлены значительные изменения в качественном и количественном составе микрофлоры, осо-

бенно выраженные на 7—14-е сут после операции. Эти сдвиги коррелируют с нарушениями иммунного статуса пациентов и картиной периферической крови.

Выводы:

1. У хирургических больных с различной локализацией патологического процесса нарушения микробного статуса отчетливо проявляются на 7—14-е сут после операции.

2. Изменения гематологических и иммунологических факторов резистентности выражены на 3-и сут после операции.

3. Для устранения дисбиотического состояния пациентам рекомендованы мероприятия, нормализующие индигенную микрофлору в сочетании с иммуностимулирующей терапией.

#### Литература

1. Багрянцева О.В. Возможность использования общего анализа крови для диагностики дисбактериоза кишечника, осложненного бактериемией // Журн. микробиологии. 2002. № 3. С. 106—110.
- 2.

3. Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М., Шендеров Б.А. Дисбактериозы — актуальная проблема медицины // Вестн. РАМН. 1997. № 3. С. 4—7.
4. Воробьев А.А., Лыкова Е.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические и защитные функции // Журн. микробиологии. 1998. № 6. С. 102—105.
5. Дьгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоз. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. 276 с.
6. Ефимов Б.А., Володин Н.Н., Кафарская Л.И., Коршунов В.М. Характеристика микроорганизмов, колонизирующих кишечник человека // Журн. микробиологии. 2002. № 4. С. 98—104.
7. Коленчукова О.А., Аколова И.С., Новицкий И.А., Савченко А.А. Колонизация стафилококками полости рта у детей, перенесших острую форму краснушной инфекции // Журн. микробиологии. 2002. № 3. С. 48—51.
8. Коршунов В.М., Ефимов Б.А., Пикина А.П. Характеристика биологических препаратов и пищевых добавок для функционального питания и коррекции микрофлоры кишечника // Журн. микробиологии. 2000. № 3. С. 86—91.
9. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 294 с.
10. Ланкина М.В. Микрофлора зева человека как показатель определения резистентности организма // Журн. микробиологии. 2002. № 3. С. 97—99.
11. Леванова Л.А., Алешкин В.А., Воробьев А.А. и др. Микробиоценоз кишечника в критические периоды развития ребенка // Журн. микробиологии. 2001. № 6. С. 69—73.
12. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. М.: Медицина, 1987. 395 с.
13. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ Министерства здравоохранения РСФСР № 535 от 22 апреля 1989 г. Регистрационный номер 812/14. М., 126 с.
14. Шендеров Б.А. Роль анаэробных неспорообразующих бактерий в поддержании здоровья человека // Вестн. РАМН, 1996. № 2. С. 8—10.
15. Benno J., Mitsuoka T. Development of Intestinal microflora in humans and animals // Bifidobacteria microflora. 1986. V. 5 (1). P. 13—25.
16. Berhardt H., Knoke U. Mycological aspects of gastrointestinal microflora // Scand. J. Gastroenterol. 1997. V. 222 (suppl.). P. 102—106.
17. Van der Waaij D. The immunoregulation of the intestinal flora: experimental investigations on the development and the composition of the microflora in normal and thymus less mice // Microbiol. therapy. 1984. V. 14. P. 63—74.

Поступила в редакцию 11.04.2006 г.