

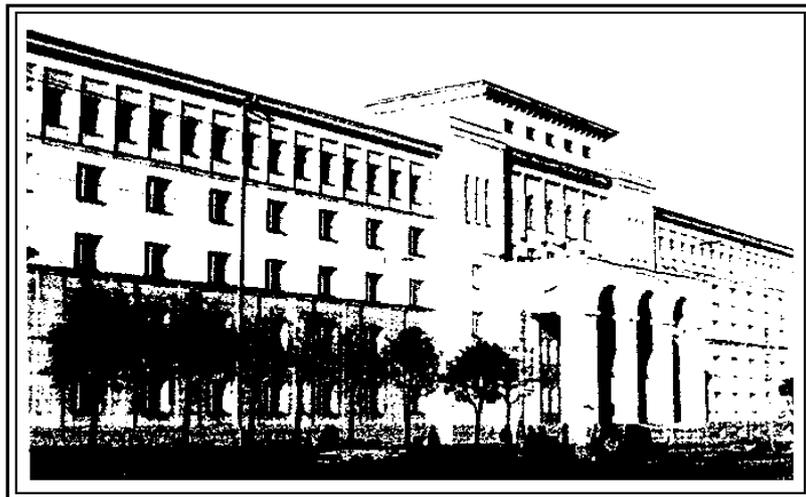
ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 15, №4

2016



ОБЗОРЫ

*УДК 615.036.8***ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ****© Привольнев В.В., Родин А.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Резюме: в публикации представлены данные о потенциальной пользе пациенту хирургического профиля, которую принесёт введение в клиническую практику применения пробиотиков при хирургической патологии. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали снижение риска инфекций области хирургического вмешательства, несостоятельности анастомозов, лёгочных и урологических осложнений, как результат назначения пробиотиков у пациентов хирургических стационаров. Дан обзор существующих доказательных данных, включая применение пробиотиков при операциях и травмах на брюшной полости, в трансплантологии, при резекциях поджелудочной железы, хирургии желчных путей и сделана попытка дать конкретные рекомендации по выбору пробиотика, его дозировке, составу, кратности назначения и длительности применения у хирургических пациентов в до- и послеоперационном периоде. Освещена роль пробиотиков в диагностической и лечебной внутрипросветной эндоскопии. В публикации освещены и нерешённые до настоящего времени вопросы, не позволяющие сделать назначение пробиотиков рутинной практикой при хирургической патологии. Настоящий обзор призван устранить дефицит знаний у практических врачей по проблеме профилактики послеоперационных осложнений и расширить представления о сфере применения пробиотиков в хирургии.

Ключевые слова: пробиотики, послеоперационные осложнения, колоноскопия, инфекции области хирургического вмешательства, предоперационная профилактика

PERSPECTIVES OF USING PROBIOTICS FOR THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS**Privolnev V.V., Rodin A.V.***Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

Summary: the paper gives data on potential benefits to a surgical patient from introducing probiotics into clinical practice to treat surgical diseases. Numerous clinical studies have demonstrated the lower risk for surgical site infections, anastomotic incompetence, pulmonary and urologic complications as a result of using probiotics in surgical patients. The evidence-based research data including using the probiotics in abdominal surgery, organ transplantations, pancreatic surgery, and biliary surgery were analyzed, and an attempt was made to give specific recommendations for the choice of a probiotic, its dosage, its composition and the frequency and duration of its use in surgical patients in pre- and postoperative periods. The role of probiotics in diagnostic and therapeutic intraluminal endoscopy was considered as well. The paper covers the problems that have not been resolved up to the present moment and do not allow using probiotics as a routine practice in surgery. This review is aimed at filling the gap in clinician's knowledge on the problem of prevention of postoperative complications and broadening the ideas of probiotic's application in surgery.

Key words: probiotics, postoperative complications, colonoscopy, surgical site infections, preoperative prophylaxis

Введение

Нозокомиальные инфекции остаются постоянной и частой проблемой после операций на органах брюшной полости и сохраняют своё негативное влияние на уровень летальности, длительность госпитализации и стоимость лечения, несмотря на совершенствование хирургических методов лечения, и протоколов ведения пациентов в послеоперационном периоде. Рутинное использование антибиотиков при действующих рекомендациях ведёт к неуклонному росту резистентности нозокомиальных штаммов. Рост послеоперационных бактериальных инфекций и

ассоциированного с ними сепсиса был доказан в большом исследовании, охватывавшем 750 тыс. госпитализаций в США в течении 20-ти лет. Так, в 1979 г. сепсис регистрировался в 82,7 случаев на 100 тыс. пациентов, а в 2000 г. – уже в 240,4 случаях [25]. В другом масштабном исследовании продемонстрировано, что интраабдоминальная инфекция является причиной сепсиса в 85% случаев [9]. Снизить частоту инфекционных осложнений достаточно сложно, так как высокий риск ассоциирован с некорректируемыми факторами: с возрастом, мужским полом, наличием сопутствующей патологии, истощением, повторными и/или неотложными оперативными вмешательствами [38]. Аэробные микроорганизмы ответственны за интраабдоминальные инфекции в 13%, анаэробные в 21% и смешанная флора в 65% случаев. При этом доминирующими возбудителями являются *E. coli*, *Enterococci*, *Bacteroides fragilis*. Они обнаруживаются в 51%, 30% и в 25% случаях соответственно [43].

Кишечник человека содержит 10^{14} микроорганизмов. Это больше, чем число клеток организма взрослого человека. Основная часть бактерий локализована в толстом кишечнике [8]. Флора кишечника выполняет ряд необходимых нам функций: препятствует колонизации патогенными штаммами, обеспечивает компоненты местного и системного иммунитета, обеспечивает питание энтероцитов и их функции, помогает в пищеварении и моторике кишечника [15]. При стрессе и шоке, в частности, при операциях на органах брюшной полости бактерии могут проникать из кишечника в мезентериальные лимфоузлы, соседние органы и в кровоток [23]. Доказано, что транслокация бактерий может напрямую привести к инфекционным осложнениям и сепсису [27]. Этому способствуют следующие факторы: сниженная перистальтика, антибиотикотерапия, синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, прекращение энтерального питания, резекции части кишечника, вторичная иммуносупрессия.

В настоящее время доказано, что пробиотики способны препятствовать развитию таких заболеваний как некротизирующий энтероколит [21], антибиотикоассоциированная диарея [12], хронические колиты [7], печёночная энцефалопатия [22], стеатогепатоз [20], вагинит [37]. Показано, что кишечная микрофлора выигрывает конкурентную борьбу у патогенных возбудителей за адгезию и инвазию в эпителиальные клетки кишечника [24], способна напрямую негативно влиять на возбудителей секретируя антимикробные пептиды, бактериоцины, например, бета-дефензин-2 [39]. Собственные кишечные штаммы дополнительно питают энтероциты продуцируя омега-3-жирные кислоты [10], влияют на экспрессию генов в энтероцитах, повышая защитные свойства против патогенов. Микроорганизмы кишечника уменьшают концентрацию провоспалительных цитокинов [40] и повышают концентрацию противовоспалительных (интерлейкин-10) [28], повышают концентрацию IgA в слизистой и активируют макрофаги [32].

Исследования роли пробиотиков в снижении частоты послеоперационных осложнений

Бактериальные инфекции являются частым осложнением операций на органах желудочно-кишечного тракта. Несмотря на профилактическое назначение антибиотиков, частота послеоперационных инфекционных осложнений остаётся на уровне 10-30%. Оперативное вмешательство негативно влияет на кишечную микрофлору, уменьшая биологическое разнообразие микробиома, и переводит его в альтернативное стабильное состояние больше известное как дисбиоз [1, 3]. Постоперационный дисбиоз патофизиологически выражается в воспалении и снижении иммунной функции. Одним из путей снижения числа осложнений является изменение подготовки пациента к операции, вместо механического способа (клизма) введение в практику пробиотиков [4].

Пробиотики – живые микроорганизмы в составе лекарственных препаратов, биологически активных добавок или продуктов питания введенные в достаточном количестве – способны положительно повлиять на ряд функций организма. Пробиотики стабилизируют кишечный барьер, не допуская энтерогенного инфицирования брюшной полости, стимулируют рост эндотелия кишечника, стабилизируют секрецию клеток кишечника, ингибируют провоспалительные субстанции, цитокины, интерлейкины, стимулируют выработку IgA. Назначение пробиотиков, как правило, составленных из нескольких бактериальных штаммов, подавляет рост потенциально опасных микроорганизмов в кишечнике [2]. Ряд авторов считает возможным назначение пробиотиков в плановой хирургии в качестве средств для профилактики ряда последствий операций на кишечнике, включая инфекции области хирургического вмешательства, инфекции, ассоциированные с искусственной вентиляцией лёгких и мочевыми катетерами, несостоятельность анастомозов.

Ещё в 2002 г. было проведено исследование 3-х групп пациентов подвергшихся резекционным операциям. Первая группа получала пробиотик на основе живых бактерий *Lactobacillus plantarum*, вторая получала убитые термическим путём бактерии, третья получала плацебо. Назначение пробиотика («живого» и «неживого») перорально в течении 5-7 дней статистически достоверно

снизило число послеоперационных инфекций до 10%, в то время как в контрольной группе оказалось 30%. Данные этого и нижеописанных исследований суммированы в табл. 1 [33].

Перед резекциями поджелудочной железы в 2007 г. группа пациентов получала молочно-кислые бактерии вместе с пребиотиками, и результаты сравнивали с группой плацебо. Частота инфекционных осложнений составила соответственно 12,5% и 40%. Была выявлена разница по числу дней госпитализации в пользу группы пациентов с пробиотиком [29].

В 2008 г. было проведено рандомизированное исследование, где пациенты получали пробиотик на основе *Lactobacillus casei* и *Bifidobacterium breve* до и после операции, либо только после вмешательства. В обеих группах была одинаковая схема антибиотикопрофилактики. В группе, где пробиотик назначался до и после операции, достоверно ниже уровень инфекционных осложнений – 12% против 30% в группе получавших препарат после операции. При исследовании кала обеих групп выявлено повышение клеточной активности, числа лимфоцитов и интерлейкина-6, в то время как С-реактивный белок (маркер инфекционного воспаления) снизился достоверно в первой группе [42].

Метаанализ, опубликованный в конце 2015 г. и собравший в себя данные 20 клинических исследований с участием 1 374 пациентов в абдоминальной хирургии, содержит оптимистичное заключение. Основным результатом в данных исследованиях была частота инфекций области хирургического вмешательства. Она оказалась ниже в группах пациентов получавших пробиотики. Второстепенные данные показали преимущество применения пробиотиков – уменьшение частоты инфекций мочевыводящих путей и смешанных инфекций после абдоминальных операций. При этом не было достоверной разницы в частоте нежелательных лекарственных явлений, продолжительности госпитализации и смертности [5].

Логично, основное внимание исследователей занимают пациенты не просто перенесшие операции на органах брюшной полости, а те, которым производились различные резекционные операции на толстом кишечнике. Ввиду специфической предоперационной подготовки, удаления части кишечника, наличия колостомы ожидается, что данная группа пациентов будет иметь выраженные нарушения микрофлоры кишечника. И, если коррекция этих нарушений приводит к улучшению показателей в этой группе, то это можно будет зарегистрировать.

Японские исследователи провели операции по поводу колоректального рака у 156 пациентов, разделив их на две группы. Обе группы получали стандартную терапию и все процедуры, включая однократную дозу антибиотика для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений [5]. Все пациенты были оперированы одной и той же бригадой хирургов (исследование заняло 4 года). Но одна группа пациентов получала комбинированный мультиштаммовый пробиотик, группа контроля не получала пробиотик. Пациенты начинали принимать пробиотик перорально трижды в сутки за 15 дней до плановой операции и начинали приём после операции, как только им разрешали пить. Группы были достоверно сходны по типам выполненных операций. В результате инфекции области хирургического вмешательства были зафиксированы у 27 (17,3%) пациентов, из которых 21 (13,4%) были из группы не получавших пробиотики. Более того, у пациентов принимавших пробиотики частота серьёзных хирургических инфекций (потребовавших госпитализации) была вдвое ниже. В данной работе были использованы штаммы *Enterococcus faecalis*, *Clostridium butyricum* и *Bacillus mesentericus*. Данные, характеризующие влияние пробиотиков на частоту послеоперационных инфекционных осложнений приведены в табл. 1.

Таким образом, в большом числе проспективных рандомизированных исследований показано снижение риска послеоперационных осложнений в группах пациентов с пробиотиками или симбиотиками по сравнению с группами без лечения или плацебо. При сравнении эффективности пробиотиков и пребиотиков в двойном слепом проспективном рандомизированном исследовании получена значительная достоверная разница (3% vs 48% и 30% vs 38%) [34].

Из таблицы видно, что лучшие результаты зарегистрированы в исследованиях, где пациенты получали пробиотик как до, так и после операции и суммарная длительность была свыше 2 недель. При анализе также заметно, что пациентам, получавшим пробиотики, назначались более короткие курсы антибиотикотерапии, они находились меньше дней на искусственной вентиляции лёгких и у них реже регистрировали сепсис по сравнению с контрольными группами. То есть, зафиксированы множественные эффекты назначения пробиотиков в исследовании. Приведённые исследования подтвердили безопасность лечения пробиотиками.

Таблица 1. Влияние бактериальных штаммов в составе пробиотиков на частоту послеоперационных инфекционных осложнений

Вид операций (число пациентов)	Состав препарата	Контрольные группы	Длительность, дни	Частота инфекционных осложнений	Источник
Различные операции на брюшной полости (129)	10 ⁷ L. plantarum 299v + овсяные волокна	Группа без лечения	9 до, 5 после операции	13% vs 15%	[26]
Различные операции на брюшной полости (137)	10 ⁹ L. acidophilus, L. bulgaricus, B. lactis, S. thermophilus + олигофруктоза	Плацебо	12 до, 4 после	32% vs 31%	[6]
Панкреатодуоденальная резекция, ПДР (70)	E. faecalis, Clostridium butyricum, Bacillus mesentericus	Группа без лечения	3-15 до, 10 после	23% vs 53%	[29]
ПДР (80)	10 ¹⁰ L. plantarum, L. paracasei, Leuconostoc pentosaceus + инулин, пектин, бетаглюкан	Группа с пребиотиком	1 до, 8 после	12,5% vs 40% (курс антибиотиков короче с симбиотиком)	[35]
Операции при панкреатите (45)	10 ⁹ L. plantarum, 299v + овсяные волокна	Группа с пребиотиком	7	5% vs 30%	[30]
Операции при панкреатите (62)	10 ¹⁰ L. plantarum, L. paracasei, Leuconostoc pentosaceus + инулин, пектин, бетаглюкан	Группа с пребиотиком	7	27% vs 52%	[31]
Операции при панкреатите (296)	10 ¹⁰ L. acidophilus, L. casei, L. salivarius, L. lactis, B. bifidum, B. lactis + мальдекстрин	Группа с пребиотиком	28	30% vs 38%	[11]
Резекции печени (44)	10 ⁸ B. breve, L. casei + галактоолигосахариды	Группа без лечения	14 после	19% vs 52%	[17]
Резекции печени (81)	10 ¹⁰ B. breve, L. casei	Лечение только после операции	14 дней до и 14 после	12% vs 30%	[42]
Трансплантация печени (95)	10 ⁹ L. plantarum 299v + овсяные волокна	1 гр. – контроль 2 гр. – симбиотик 3 гр. – пребиотик	12 после	48% vs 13% vs 34%	[17]
Трансплантация печени (66)	10 ¹⁰ L. plantarum, L. paracasei, Leuconostoc pentosaceus + инулин, пектин, бетаглюкан	Группа с пребиотиком	14 после	3% vs 48% (короче курс антибиотиков в группе симбиотика)	[34]
Травма органов брюшной полости (65)	10 ¹⁰ L. plantarum, L. paracasei, Leuconostoc pentosaceus + инулин, пектин, бетаглюкан	Группа с пребиотиком	15	49% vs 77% (меньше сепсиса, дней в АРО, вентиляции)	[18]
Травма органов брюшной полости (113)	10 ¹⁰ L. plantarum, L. paracasei, Leuconostoc pentosaceus + инулин, пектин, бетаглюкан	1 гр. – глютамин 2 гр. – пребиотик 3 гр. – пептидная диета 4 гр. – симбиотик	-	50% vs 59% vs 50% vs 19%	[41]

Роль пробиотиков в снижении риска инфекций послеоперационной раны

Инфекции области хирургического вмешательства наиболее легко зарегистрировать и оценить влияние назначения пробиотиков. Приведём имеющиеся в свободном доступе данные в табл. 2. При совокупном анализе приведённых исследований становится очевидным, что у пациентов получавших пробиотики или симбиотики реже выявлялись нагноения ран. Увеличение длительности приёма пробиотика, особенно в предоперационном периоде до 14 дней приводило к положительным результатам аналогично данным в табл. 1. Безопасность пробиотиков была подтверждена при длительности приёма до 180 дней [13].

Таблица 2. Влияние пробиотиков на частоту инфекций области хирургического вмешательства

Вид операций и число пациентов	Группы сравнения	Вид бактерий в пробиотике	Длительность назначения	Частота инфекций области хирургического вмешательства	Источник
Операции на органах брюшной полости (90)	Живые <i>Lactobacilli</i> Термически обработанные <i>Lactobacilli</i> Плацебо	<i>L. plantarum</i>	5-7 дней до операции	30% 10% 10%	[5]
ПДР (89)	Симбиотик Плацебо	<i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>P. pentosaceus</i> , <i>L. mesentericum</i>	9 дней до операции	12,5% 40%	[6]
Операции на желчных путях (81)	Симбиотик до и после операции Симбиотик после операции	<i>L. casei</i> , <i>B. breve</i>	14 дней до и 14 после операции	12,1% 30%	[11]
Резекции толстого кишечника (129)	<i>Lactobacilli</i> Плацебо	<i>L. plantarum</i>	7 дней до операции и 7 после	13% 15%	[33]
Операции на органах брюшной полости (137)	Симбиотик Плацебо	<i>L. bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>S. termophilus</i>	12 дней до операции	32% 31%	[29]
Резекции толстого кишечника (88)	Плацебо Неомицин Симбиотик	<i>L. bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>S. termophilus</i>	Не указано	Все группы по 17%	[36]
Резекции толстого кишечника (68)	Симбиотик Плацебо	<i>P. pentosaceus</i> , <i>L. mesentericum</i> , <i>L. paracasei</i>	3 дня до операции	Нет разницы между группами	[16]
Трансплантация печени (95)	Селективная деконтаминация <i>Lactobacilli</i> Плацебо	<i>L. plantarum</i>	12 дней до операции	48% 13% 34%	[17]
Трансплантация печени (66)	Симбиотик Плацебо	<i>P. pentosaceus</i> , <i>L. mesentericum</i> , <i>L. paracasei</i> <i>L. plantarum</i>	15 дней до операции	3% 48%	[34]
Трансплантация печени (50)	Симбиотик Плацебо	<i>L. casei</i> , <i>B. breve</i>	14 дней до операции	4% 24%	[14]
Операции на желудке (41)	Пробиотик Контроль	<i>Lactobacilli</i> spp.	180 дней до операции	Не исследовано	[13]

Альтернативные способы подготовки кишечника к операции

Интересным представляется взгляд на пробиотики и как на средства подготовки кишечника к операции. Не секрет, что не существует объективных данных, что предоперационное механическое очищение кишечника значительно снижает частоту осложнений и смертность в колоректальной хирургии [32]. Механическая подготовка кишечника способна привести к транслокации бактерий по ходу ЖКТ, повышенному росту грамотрицательных организмов семейства *Enterobacteriaceae*, повреждению слизистой, воспалительным изменениям.

Двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности пробиотиков в сравнении с симбиотиками и механической очисткой кишечника не выявило достоверной разницы по частоте послеоперационных осложнений в группах пациентов перенесших колоректальные операции [16]. В ходе исследования выявлено, что уровень интерлейкина-6 и фибриногена в послеоперационном периоде был выше в группах не прошедших механическое очищение кишечника. По мнению исследователей это связано с тем, что штаммы в неочищенном кишечнике смогли обеспечивать адекватный воспалительный и иммунный ответ на операцию. В другом исследовании трёх групп пациентов, получавших для подготовки кишечника перед операцией соответственно неомицин, симбиотик или механическое очищение изучались кишечная проницаемость и транслокация бактерий [42]. Идентифицировав методом ПЦР наличие

микроорганизмов в образцах кала и аспиратах из назогастрального зонда выявлено уменьшение числа штаммов *Enterobacteriaceae* у пациентов получавших комбинации пробиотиков и пребиотиков.

Пробиотики в диагностической и лечебной эндоскопии

Современную хирургию невозможно представить без видеокколоноскопии. Как и любая инвазивная процедура, колоноскопия сопряжена с риском ряда осложнений, из которых самые частые: болевой синдром, метеоризм и нарушение стула в течение 2-х и более дней после процедуры. Данные нарушения обусловлены в основном интенсивной механической подготовкой кишечника к процедуре и транслокацией бактерий внутри кишечника. В 2015 г. исследователи подтвердили роль пробиотиков в профилактике данных осложнений. В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании 320 пациентов показано статистически достоверное ($p < 0,03$) снижение длительности абдоминальных симптомов (1,9 vs 2,7 дней) у группы пациентов получавших пробиотик. Отдельно была проанализирована группа участников уже имевших болевой синдром до колоноскопии. Разница группы плацебо и группы с пробиотиками оказалась ещё выраженнее (2.16 vs 4.08. $p < 0.05$) [39]. В работе применялся пробиотик содержащий *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium lactis*.

В другом исследовании было оценено качество подготовки пациентов страдающих от запоров к колоноскопии. В группе пациентов получавших до процедуры 2 недели пробиотик качество подготовки было оценено специалистами как лучшее по сравнению с группой плацебо (54,9% versus 20,8%; $P < 0,001$) [40].

Подготовка кишечника к операциям или инвазивным диагностическим исследованиям чрезвычайно важна, поскольку может повлиять на возможность выполнения и на качество всех дальнейших манипуляций на кишечнике. И если такое простое мероприятие, как назначение пробиотика способно улучшить результаты подготовки кишечника, то такие рекомендации следует вести в клиническую практику.

Заключение

Предоперационное и в ряде случаев послеоперационное назначение пробиотиков снижает частоту инфекционных осложнений, прежде всего, инфекций области хирургического вмешательства, инфекций мочевыводящих путей и дыхательных путей. Первоначально исследователи отмечали, что эффект от назначения пробиотиков выше при операциях на пищеводе, желудке, печени и желчных путях. В то время как результаты исследований в колоректальной хирургии не выявляли позитивного эффекта пробиотиков. Это объясняли тем, что данные органы подержат небольшое число бактерий по сравнению с толстым кишечником и влияние пробиотика на них заметнее. Однако накопленные данные говорят о почти универсальном положительном влиянии пробиотиков при длительном назначении в предоперационном периоде независимо от вида вмешательства и органа брюшной полости, включая все отделы кишечника и паренхиматозные органы. Будущим исследованиям необходимо прояснить несколько моментов. Преимущество живых штаммов, длительных курсов пробиотиков, сочетания пред- и послеоперационного назначения уже продемонстрированы. Однако есть необходимость прояснить и другие существенные темы, такие как доза и кратность назначения пробиотика, необходимость сочетания пробиотика с дополнительным компонентом (пребиотики), длительность приёма пробиотика в до- и послеоперационном периоде, мультиштабмовые и моноштабмовые препараты.

На основании опубликованных исследований, можно предположить, что в ближайшие годы появятся следующие рекомендации по применению пробиотиков в хирургии: назначать пробиотики с целью снижения риска инфекций области хирургического вмешательства, урологических и респираторных инфекционных осложнений и сепсиса за 2-4 нед. перед плановыми операциями на органах брюшной полости; назначать пробиотик в послеоперационном периоде с началом энтерального питания и до выписки из стационара; назначать пробиотик за 2 нед. до диагностической или лечебной колоноскопии; назначать пробиотик при необходимости подготовки кишечника к операции; при выборе пробиотика для хирургических пациентов отдавать предпочтение препаратам с 2-4 штаммами на основе *Lactobacilluspp.*, *B.lactis* и др.; использовать концентрацию бактерий в препарате на уровне 10^9 - 10^{10} .

Литература

1. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №5. – С. 13-50.
2. Захаренко С.М. Иммунотропные эффекты пробиотиков // Инфекционные болезни. – 2014. – Т.12, №1. – С. 71-80.
3. Захаренко С.М. Микробиология человека – непознанная реальность // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т.3, №1. – С. 79-80.
4. Успенский Ю.П., Захаренко С.М., Фоминых Ю.А. Перспективы использования мультивидовых пробиотиков для профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – №2. – С. 54-64.
5. Aisu N., Tanimur S., Yamashita Y. et al. Impact of perioperative probiotic treatment for surgical site infections in patients with colorectal cancer // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2015. – V.10, N3. – P. 966-972.
6. Anderson A., McNaught C.E., Jain P.K., MacFie J. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients // *Gut*. – 2004. – V.53, N2. – P. 241-245.
7. Andoh A., Fujiyama Y. Therapeutic approaches targeting intestinal microflora in inflammatory bowel disease // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. – V.12, N28. – P. 4452-4460.
8. Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. Host–bacterial mutualism in the human intestine // *Science*. – 2005. – V.307, N5717. – P. 1915-1920.
9. Barie P.S., Williams M.D., McCollam J.S. et al. The PROWESS Surgical Evaluation Committee: benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis // *The American Journal of Surgery*. – 2004. – V.188, N3. – P. 212-220.
10. Bengmark S. Bioecological control of the gastrointestinal tract: the role of flora and supplemented probiotics and synbiotics // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2005. – V.34, N3. – P. 413-436.
11. Besselink M., van Santvoort H.C., Buskens E. et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2008. – V.371, N9613. – P. 651-659.
12. D'Souza A.L., Raj Cumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // *British Medical Journal*. – 2002. – V.324, N7350. – P. 1361.
13. D'Souza B., Slack T., Wong S.W. et al. Randomized controlled trial of probiotics after colonoscopy // *NVZ Journal of Surgery*. – 17.07.15. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ans.13225/abstract>.
14. Eguchi S., Takatsuki M., Hidaka M. et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: A prospective randomized study // *The American Journal of Surgery*. – 2011. – V.201, N4. – P. 498-502.
15. Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease // *Lancet*. – 2003; – V.361, N9356. – P. 512-519.
16. Horvat M., Krebs B., Potrc S. et al. Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery // *Wiener klinische Wochenschrift*. – 2010. – V.122, N2 – P. 26-30.
17. Kanazawa H., Nagino M., Kamiya S. et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2005. – V.390, N2. – P. 104-113.
18. Kotzampassi K., Giamarellos-Bourboulis E.J., Voudouris A. et al. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial // *World Journal of Surgery*. – 2006. – V.30, N10. – P. 1848-1855.
19. Lee H., Kim Y.H., Kim J.H. et al. A feasibility study of probiotics pretreatment as a bowel preparation for colonoscopy in constipated patients // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2010. – V.55, N8. – P. 2344-2351.
20. Li Z., Yang S., Lin H. et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2003. – V.37, N2. – P. 343-350.
21. Lin H.C., Su B.H., Chen A.C. et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Outcome and cost of intensive care for very low birth weight infants // *Pediatrics*. – 2005. – V.115, N1. – P. 1-4.
22. Liu Q., Duan Z.P., Ha da K. et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // *Hepatology*. – 2004. – V.39, N5. – P. 1441-1449.
23. MacFie J., Reddy B.S., Gatt M. et al. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years // *British Journal of Surgery*. – 2006. – V.93, N1. – P. 87-93.
24. Marco M.L., Pavan S., Kleerezebem M. Towards understanding molecular modes of probiotic action // *Current Opinion in Biotechnology*. – 2006. – V.17, N2. – P. 204-210.
25. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – V.348, N16. – P. 1546-1554.

26. McNaught C.E., Woodcock N.P., MacFie J., Mitchell C.J. A prospective randomised study of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v on indices of gut barrier function in elective surgical patients // *Gut*. – 2002. – V.51, N6. – P. 827-831.
27. Naaber P., Smidt I., Tamme K. et al. Translocation of indigenous microflora in an experimental model of sepsis // *Journal of Medical Microbiology*. – 2000. – V.49, N5. – P. 431-439.
28. Niers L.E., Timmermann H.M., Rijkers G.T. et al. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2005. – V.35, N11. – P. 1481-1489.
29. Nomura T., Tsuchiya Y., Nashimoto A. et al. Probiotics reduce infectious complications after pancreaticoduodenectomy // *Hepato-Gastroenterology*. – 2007. – V.54, N75. – P. 661-663.
30. Olah A., Belagyi T., Issekutz A. et al. Randomized clinical trial of specific *Lactobacillus* and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis // *British Journal of Surgery*. – 2002. – V.89, N9. – P. 1103-1107.
31. Olah A., Belagyi T., Poto L. et al. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double-blind study // *Hepato-Gastroenterology*. – 2007. – V.54, N74. – P. 590-594.
32. Platell C., Hall J. What is the role of mechanical bowel preparation in patients undergoing colorectal surgery? // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 1998. – V.41, N7. – P. 875-882.
33. Rayes N., Hansen S., Seehofer D. et al. Early enteral supply of fiber and lactobacilli versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery // *Nutrition*. – 2002. – V.18, N7-8. – P. 609-615.
34. Rayes N., Seehofer D., Hansen S. et al. Early enteral supply of *Lactobacillus* and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients // *Transplantation*. – 2002. – V.74, N1. – P. 123-127.
35. Rayes N., Seehofer D., Theruvath T. et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy // *Annals of Surgery*. – 2007. – V.246, N1. – P. 36-41.
36. Reddy B.S., MacFie J., Gatt M. et al. Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy // *British Journal of Surgery*. – 2007. – V.94, N5. – P. 546-554.
37. Reid G., Charbonneau D., Erb J. et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo controlled trial in 64 healthy women // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. – 2003. – V.35, N2. – P. 131-134.
38. Sawyer R.G., Raymond D.P., Pelletier S.J. et al. Implications of 2,457 consecutive surgical infections entering year 2000 // *Annals of Surgery*. – 2001. – V.233, N6. – P. 867-874.
39. Schlee M., Harder J., Köten B. et al. Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte beta-defensin 2 // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2008. – V.151, N3. – P. 528-535.
40. Sheih Y.H., Chiang B.L., Wang L.H. et al. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001 // *Journal of the American College of Nutrition*. – 2001. – V.20, N2. – P. 149-156.
41. Spindler-Vesel A., Bengmark S., Vovk I. et al. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2007. – V.31, N2. – P. 119-126.
42. Sugawara G., Nagino M., Nishio H. et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial // *Annals of Surgery*. – 2006. – V.244, N5. – P. 706-714.
43. Wilson S.E., Faulkner K. Impact of anatomical site on bacteriological and clinical outcome in the management of intraabdominal infections // *The American Surgeon*. – 1998. – V.64, N5. – P. 402-407.

Информация об авторах

Привольнев Владислав Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом хирургии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vladislav.privolnev@gmail.com

Родин Антон Викторович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии с курсом хирургии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doc82@yandex.ru