

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕТУЧИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ДИАГНОСТИКЕ ГНОЙНОГО ХОЛАНГИТА И ОПРЕДЕЛЕНИИ ВИДА МИКРОФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

А. К. Гагуа, доктор медицинских наук,
А. И. Стрельников, доктор медицинских наук,
К. С. Вальков*,
И. М. Иваненков, кандидат медицинских наук,
П. Ю. Воробьёв, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ Представлены результаты обследования и лечения 82 больных с различными заболеваниями гепатопанкреатобилиарной зоны, осложнёнными механической желтухой. С помощью газожидкостной хроматографии определен уровень летучих жирных кислот у 42 пациентов с гнойным холангитом. Установлено, что концентрация уксусной кислоты статистически значимо различается у больных с различной степенью тяжести холангита. Выявлены статистически значимые различия в уровне пропионовой, масляной, изовалериановой кислот у лиц с гнойным холангитом в зависимости от вида микрофлоры.

Ключевые слова: заболевания гепатопанкреатобилиарной зоны, механическая желтуха, гнойный холангит, летучие жирные кислоты, газожидкостная хроматография, диагностика.

* Ответственный за переписку (corresponding author): konstantinv.88@mail.ru

В течение длительного времени механическая желтуха (МЖ) и холангит рассматривались в виде последовательных патологических процессов. Инфицирование желчи на фоне возникшей билиарной гипертензии в желчных протоках считается основным фактором возникновения гнойного холангита (ГХ) при МЖ [1, 7]. В настоящее время ГХ приобрёл статус самостоятельного заболевания, сопровождающегося тяжёлым септическим состоянием [2, 8]. Отмечается несомненная тенденция к улучшению результатов лечения ГХ на фоне МЖ с помощью современных минимально инвазивных технологий билиарного дренирования и направленных методов детоксикации. Однако очень важно правильно и быстро назначить периоперационную антибактериальную тера-

пию, для чего необходимо точное установление вида микрофлоры. Нерациональное использование антибактериальных препаратов на этом фоне приводит к селекции высокорезистентной микрофлоры. При этом выявление облигатных анаэробов остаётся трудоёмким, а результаты бактериологического исследования, как правило, могут быть получены не ранее чем через 5–6 дней после получения материала. Практика показывает, что при МЖ и инфицировании желчи первоначально нередко отсутствуют проявления системной воспалительной реакции (СВР) [1]. Поэтому разработка и внедрение в практику новых эффективных маркеров инфекции для своевременной диагностики ГХ у больных МЖ остаются актуальными.

A. K. Gagua, A. I. Strelnikov, K. S. Valkov, I. M. Ivanenkov, P. Yu. Vorobyev

PURULENT CHOLANGITIS DIAGNOSIS AND MICROFLORA TYPE DETERMINATION IN PATIENTS WITH MECHANICAL JAUNDICE: THE POSSIBILITIES OF VOLATILE FAT ACIDS USAGE

ABSTRACT The results of the examination and treatment for 82 patients with various diseases of hepatopancreatobiliary zone complicated by mechanical jaundice are presented in the report. Volatile fat acids level in 42 patients with purulent cholangitis was determined by gas fluid chromatography. It was stated that the acetic acid concentration is statistically differed to a considerable extent in the patients with various degrees of cholangitis severity. Statistically significant variations in the level of propionic, butyric and isovaleric acids were revealed in patients with purulent cholangitis depending on microflora type.

Key words: hepatopancreatobiliary zone diseases, mechanical jaundice, purulent cholangitis, volatile fat acids, gas fluid chromatography, diagnosis.

В последние годы у больных с различной патологией для диагностики инфицирования и верификации видового состава микрофлоры нашёл применение метод определения количественного и качественного состава летучих жирных кислот (ЛЖК), являющихся основными метаболитами анаэробных и аэробных микроорганизмов. Исследования показали, что метод газожидкостной хроматографии отличается высокой точностью, чувствительностью, доступностью и быстротой получения результата [3, 5].

Цель данного исследования – изучить закономерности изменения в крови показателей летучих жирных кислот (уксусной, пропионовой, масляной и изовалериановой) у больных с гнойным холангитом для оценки возможности их использования в диагностике степени его тяжести и определении вызывающей его микрофлоры.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа основана на результатах обследования и хирургического лечения 82 больных МЖ, находившихся в хирургических отделениях Ивановской областной клинической больницы, 1-й и 4-й городских клинических больниц г. Иванова в период с 2012 по 2015 гг. Возраст пациентов составлял от 19 до 82 лет (в среднем $59,7 \pm 2,1$ года), среди них было 59 (71,9%) женщин и 23 (28,1%) мужчины. Причинами МЖ были: холедохолитиаз – у 44, синдром Мириззи – у 8, ятрогенная стриктура внепечёночных желчных протоков – у 6, хронический панкреатит – у 11, рак головки поджелудочной железы – у 6, рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки – у 4, опухоль Клацкина – у 3. Диагноз устанавливали на основании клинических и лабораторных данных, а также результатов применения эндоскопических и лучевых методов исследования: УЗИ, МСКТ, МРТ.

ГХ подтверждали по данным лабораторных исследований (число лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я. Я. Кальф-Калифу [12], уровень С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина). Определяли тяжесть состояния по шкале APACHE II. Проводили бактериологическое исследование содержимого желчных протоков и биопсийного материала.

Для изучения состава ЛЖК после диагностики основного заболевания у пациентов производили забор венозной крови в объеме 0,5 мл. Подготовка образцов включала добавление к указанному количеству крови 1 капли 10%-ного раствора серной кислоты. Газожидкостную хроматографию для количественного определения уксусной, пропионовой, масляной и изовалериановой кислот выполняли на стеклянной колонке длиной 1,0 м

(диаметром 3 мм) в изотермическом режиме при температуре 200°C, заполненной «Порапак» Q (США) и ортофосфорной кислотой. Использовался хроматограф МОЗХ (модель 3700) с пламенно-ионизационным детектором и газом-носителем гелием. Идентификацию и количественное определение уксусной, пропионовой, масляной и изовалериановой кислот осуществляли при помощи аналитических стандартов.

Полученные данные обрабатывались с помощью статистической программы Statistica 6.1 с расчётом теста Краскела – Уоллиса для множественного сравнения, теста Манна – Уитни для сравнения двух независимых групп и критерия Вилкоксона – для связанных групп. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Данные приведены в виде среднего значения и ошибки средней ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании выполненных исследований выделены две группы пациентов. В первую группу вошли 43 больных с МЖ без ГХ. Вторую группу составили 39 человек, у которых МЖ сопровождалась ГХ. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Инфицирование сопровождалось ухудшением общего состояния с вновь возникшими клиническими признаками синдрома системной воспалительной реакции, ухудшением лабораторных и интегральных показателей, а также увеличением уровня прокальцитонина (табл. 1).

Установлено статистически значимое увеличение средних концентраций ЛЖК в крови у больных МЖ по сравнению с нормой (в норме содержание уксусной, пропионовой, масляной кислот составляет $0,0010 \pm 0,0002$ ммоль/л, изовалериановой – $0,00008 \pm 0,00006$ ммоль/л [13]). При этом средние уровни ЛЖК у больных с ГХ статистически значимо превышали показатели лиц без ГХ (табл. 2).

У 39 пациентов второй группы диагностирован ГХ различной степени тяжести. При исследовании концентраций ЛЖК в зависимости от степени тяжести ГХ установлено статистически значимое повышение содержания уксусной кислоты у пациентов с тяжёлой степенью ГХ по сравнению с лёгкой (табл. 3) Подобной закономерности с пропионовой, масляной и изовалериановой кислотами, несмотря на увеличение их концентрации, статистически не установлено ($p > 0,05$). Это объясняется тем, что уксусная кислота является в основном метаболитом аэробной флоры, которая играет ведущую роль в инфицировании желчи при МЖ.

Таблица 1. Средние значения лабораторных и интегральных показателей у пациентов с механической желтухой при наличии и отсутствии гнойного холангита, $M \pm m$

Показатели	Больные с МЖ без ГХ (n = 43)	Больные с МЖ и ГХ (n = 39)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$18,1 \pm 1,41$	$25,3 \pm 2,49$
ЛИИ, у. е.	$8,25 \pm 2,43$	$11,47 \pm 1,42$
СРБ, мг/л	80 ± 56	231 ± 41
Прокальцитонин, нг/мл	$1,05 \pm 0,89$	$3,1 \pm 0,3$
Тяжесть состояния по шкале APACHE II, баллы	$5,0 \pm 1,46$	$9,9 \pm 0,6$

Таблица 2. Средние уровни летучих жирных кислот у пациентов с механической желтухой при наличии и отсутствии гнойного холангита, ммоль/л, $M \pm m$

ЛЖК	Больные с МЖ без ГХ (n = 43)	Больные с МЖ и ГХ (n = 39)
Уксусная	$0,214 \pm 0,0025$	$0,425 \pm 0,031^*$
Пропионовая	$0,00057 \pm 0,0003$	$0,0255 \pm 0,0039^*$
Масляная	$0,0021 \pm 0,00042$	$0,0038 \pm 0,0003^*$
Изовалериановая	$0,00014 \pm 0,00031$	$0,00026 \pm 0,00005^*$

Примечание. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$.

Таблица 3. Концентрация уксусной кислоты при различных степенях тяжести гнойного холангита, $M \pm m$

Степень тяжести ГХ	Среднее значение, ммоль/л
Легкая (n = 18)	$0,33 \pm 0,018$
Средняя (n = 14)	$0,44 \pm 0,011$
Тяжелая (n = 7)	$0,61 \pm 0,034^*$

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с легкой степенью тяжести холангита: * – $p < 0,05$.

Таблица 4. Средние значения летучих жирных кислот при гнойном холангите в зависимости от вида микрофлоры

Вид микрофлоры	Среднее значение ЛЖК, ммоль/л			
	Уксусная	Пропионовая	Масляная	Изовалериановая
Аэробная и факультативно-анаэробная	$0,29 \pm 0,023$	$0,0084 \pm 0,0005$	$0,0032 \pm 0,0002$	$0,00018 \pm 0,00002$
Анаэробная	$0,51 \pm 0,035$	$0,0325 \pm 0,0027^*$	$0,0041 \pm 0,0003^*$	$0,00035 \pm 0,00003^*$

Примечание. Статистическая значимость различий между уровнем при наличии аэробной и анаэробной микрофлоры: * – $p < 0,05$.

Следовательно, на основании приведенных данных можно утверждать, что уровень уксусной кислоты является информативным показателем, свидетельствующим о тяжести гнойного процесса.

По результатам бактериологического исследования желчи у 28 человек выявлена аэробная и факультативно-анаэробная микрофлора, а у 11 – анаэробная (*Bacteroides* spp., *Peptococcus*, грамположительные палочки, *Fusobacteria* в ассоциации или в монокультуре). Было установлено, что у 28 больных при аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоре в большей степени повышалась концентрация уксусной кислоты, состав-

вившая в среднем $0,29 \pm 0,023$ ммоль/л. При этом чаще высевались представители семейства энтеробактерий, в структуре которых в 72% случаев составили *E. coli*. У 11 человек с выявленной анаэробной флорой установлено значительное повышение концентрации пропионовой, масляной, изовалериановой кислот. У них среднее содержание ЛЖК значительно превышало аналогичные показатели у пациентов с аэробной микрофлорой (табл. 4).

Таким образом, повышение уровней ЛЖК свидетельствует о наличии инфекционного процесса, что можно использовать для диагностики ГХ,

степени его тяжести, а также для определения состава микрофлоры, вызывающей наиболее тяжёлые формы заболевания. Это будет способствовать оптимальному выбору хирургической тактики. При средней и тяжелой степени ГХ используется двухэтапная тактика: в зависимости от локализации обструкции билиарного тракта в первую очередь применяют вариант билиарной декомпрессии, а затем выполняют радикальное оперативное вмешательство. Кроме того, более быстрая диагностика возбудителя, вызвавшего воспаление, позволит до получения результатов бактериального анализа назначить антибиотик, чувствительный именно к анаэробной флоре, что снизит частоту послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахаладзе, Г. Г. Патогенетические аспекты гнойного холангита, почему нет системной воспалительной реакции при механической желтухе? / Г. Г. Ахаладзе // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2009. – Т. 14, № 2. – С. 9–15.
2. Ахаладзе, Г. Г. Холедохолитиаз. Холангит и билиарный сепсис: где граница? / Г. Г. Ахаладзе // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 54–58.
3. Газовая хроматография в диагностике и прогнозе течения деструктивного панкреатита / А. Ц. Буткевич [и др.] // *Клин. медицина*. – 2007. – № 3. – С. 43–46.
4. Гальперин, Э. И. Классификация тяжести механической желтухи / Э. И. Гальперин, О. Н. Момунова // *Хирургия*. – 2014. – № 1. – С. 5–9.
5. Гагуа, А. К. Механическая желтуха: дифференцированный подход : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Гагуа Александр Кондратьевич. – Ярославль, 2013. – 67 с.
6. Изучение патогенетических механизмов интоксикации у больных анаэробной неклостридиальной инфекцией / В. Г. Истратов [и др.] // *Вестн. РАМН*. – 1996. – № 2. – С. 41–43.
7. Кальф-Калиф, Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я. Я. Кальф-Калиф // *Врачебное дело*. – 1941. – № 1. – С. 31–35.
8. Минушкин, О. Н. Возможности и перспективы изучения короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта на примере заболеваний кишечника и органов гепатобилиарной системы / О. Н. Минушкин, М. Д. Ардацкая // *Клин. лаб. диагностика*. – 2004. – № 2. – С. 19–20, 31–36.
9. Malignant biliary obstructions: can we predict immediate postprocedural cholangitis after percutaneous biliary drainage / S. Ahn [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2013. – Vol. 21, № 8. – P. 321–326.
10. Effect of Bile Contamination on Immediate Outcomes after Pancreaticoduodenectomy for Tumor / A. Cortes [et al.] // *J. of the American College of Surgeons*. – 2006. – Vol. 6. – P. 202–207.
11. Fuchs, M. Sepsis and Cholestasis, Clinics in Liver Disease / M. Fuchs, A. J. Sanyal. – 2008. – Vol. 12 (1). – P. 151–172.
12. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo guidelines / A. Tanaka [et al.] // *J. Hepatol. Pancreat. Surg.* – 2007. – Vol. 14. – P. 59–67.
13. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo guidelines / K. Wada [et al.] // *J. Hepatobil. Pancreat. Surg.* – 2007. – Vol. 14. – P. 52–58.

ВЫВОДЫ

1. Установлено статистически значимое превышение концентраций ЛЖК (уксусной, пропионовой, масляной, изовалериановой) у пациентов с ГХ по сравнению с показателями больных без ГХ. При этом уровень уксусной кислоты, в отличие от других изученных ЛЖК, был статистически значимо выше у пациентов с тяжелым ГХ по сравнению с легким.
2. У пациентов с ГХ, вызванным анаэробной инфекцией, концентрации пропионовой, масляной и изовалериановой кислот в крови статистически значимо выше, чем при аэробном инфицировании, что может быть использовано в диагностике заболевания.