

Роль летучих жирных кислот в диагностике и оценке эффективности комплексного лечения инфицированного панкреонекроза

А.К. ГАГУА¹, И.М. ИВАНЕНКОВ^{1,2}, А.Н. ТЕРЕХОВ¹

Ивановская государственная медицинская академия, Шереметевский просп., д. 8, Иваново, 153012, Российская Федерация¹

Ивановская областная клиническая больница», ул. Любимова, д. 1, Иваново, 153040, Российская Федерация²

Актуальность Панкреонекроз остаётся сложной проблемой абдоминальной хирургии вследствие увеличения уровня заболеваемости и сохраняющейся высокой летальности, прежде всего, от гнойно-септических осложнений. До настоящего времени своевременная диагностика инфицированного панкреонекроза нередко вызывает трудности, а использование методов эфферентной терапии в послеоперационном периоде остается дискуссионным.

Цель исследования С помощью метода газожидкостной хроматографии улучшить раннюю диагностику инфицированного панкреонекроза и оценить эффективность постоянной вено-венозной гемодиафильтрации (ПВВДФ) в его комплексном лечении.

Материалы и методы Анализированы результаты лечения 52 больных инфицированным панкреонекрозом. Всем пациентам дополнительно определяли в крови концентрацию и динамику показателей летучих жирных кислот (уксусная, пропионовая, масляная и изовалериановая) с помощью метода газожидкостной хроматографии. 23 больным в послеоперационном периоде проводили сеансы ПВВДФ на гемопроцессоре «Prismaflex» (Gambro-Hospal). У остальных 29 пациентов, составивших контрольную группу, в послеоперационном периоде ПВВДФ не использовали.

Результаты и их обсуждение Доказана возможность использования летучих жирных кислот в дифференциальной диагностике и оценке эффективности комплексного лечения инфицированного панкреонекроза. У всех 52 пациентов при возникновении инфекционных осложнений панкреонекроза концентрация уксусной кислоты в крови была больше 0,11 ммоль/л. Это объясняется тем, что уксусная кислота является общим метаболитом аэробной и анаэробной флоры. У 29 (55,8%) человек с выявленной анаэробной флорой установлено также значительное повышение концентрации пропионовой, масляной и изовалериановой кислот. ПВВДФ после оперативных вмешательств по поводу гнойно-септических осложнений панкреонекроза способствует улучшению результатов лечения и снижению летальности с 27,6% до 17,4%. Эффективность метода подтверждается достоверным снижением показателей летучих жирных кислот.

Заключение Оценка показателей летучих жирных кислот является дополнительным способом диагностики инфицированного панкреонекроза. При осложненных формах инфицированного панкреонекроза оперативное вмешательство, дополненное ПВВДФ, способствует улучшению результатов лечения и снижению летальности. Динамическое определение летучих жирных кислот в крови является критерием контроля и эффективности применяемой тактики.

Ключевые слова Инфицированный панкреонекроз, летучие жирные кислоты, гемодиафильтрация

Role of Volatile Fatty Acids in the Diagnosis and Assessment of Efficiency of Complex Treatment of Infected Pancreonecrosis

A.K. GAGUA¹, I.M. IVANENKOV^{1,2}, A.N. TEREKHOV¹

Ivanovo State Medical Academy, 8 Sheremetevskii Ave., Ivanovo, 153012, Russian Federation¹

Ivanovo Regional Clinical Hospital, 1 Liubimova Str., Ivanovo, 153040, Russian Federation²

Relevance Pancreonecrosis remains a challenge due to abdominal surgery increase morbidity and continuing high mortality, primarily from septic complications. To date, timely diagnosis of infected pancreonecrosis often causes problems, and the use of methods of efferent therapy in the postoperative period remains controversial.

The purpose of the study By the method of gas liquid chromatography to improve early diagnosis of infected pancreonecrosis and evaluate the effectiveness of continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) in its complex treatment.

Materials and methods The results of treatment of 52 patients with infected pancreonecrosis. All patients were additionally determined blood concentration and dynamics of volatile fatty acids (acetic, propionic, butyric and isovaleric) by gas liquid chromatography. 23 patients in the postoperative period was conducted sessions CVVHDF on hemoprocessor «Prismaflex» (Gambro-Hospal). In the remaining 29 patients, the control group, in the postoperative period CVVHDF not used.

Results and their discussion The possibility of the use of volatile fatty acids in the differential diagnosis and evaluation of the effectiveness of complex treatment of infected pancreonecrosis. All 52 patients in the event of infectious complications of pancreonecrosis acetic acid concentration in the blood was more 0,11 mmol/l. This is because the acetic acid is a common metabolite of aerobic and anaerobic flora. In 29 (55.8%) people diagnosed with anaerobic flora found a significant increase in the concentration of propionic, butyric and isovaleric acids. CVVHDF after surgical interventions for septic complications of pancreonecrosis to improve outcomes and reduce mortality from 27,6% to 17,4%. The effectiveness of the method is confirmed by a significant reduction

of indicators of volatile fatty acids.

Conclusion Performance evaluation of volatile fatty acids is an additional means of diagnosis of infected pancreonecrosis. In complicated forms of infected pancreonecrosis operation, supplemented hemodiafiltration, to improve outcomes and reduce mortality. Dynamic determination of volatile fatty acids in the blood is the criterion of control and effectively apply the tactics.

Key words Infected pancreonecrosis, volatile fatty acids, hemodiafiltration

В последние годы решением Международной Ассоциации панкреатологов и Европейского панкреатологического клуба предложен протокол диагностики и лечения панкреонекроза [6, 8, 9]. Тем не менее, современная интенсивная терапия привела лишь к изменению структуры летальности при распространённых формах панкреонекроза. Если два-три десятилетия назад больные чаще погибали в первую токсическую фазу, то в настоящее время летальность обусловлена, прежде всего, гнойно-септическими осложнениями в более поздние сроки от начала заболевания [1, 7].

Только своевременная диагностика инфицирования очагов панкреонекроза с последующей сменой лечебной тактики может способствовать улучшению результатов хирургического лечения осложнённых форм инфицированного панкреонекроза (ИПН). Используемые индексы, шкалы оценки тяжести состояния, а также маркёры острой фазы воспаления в сочетании с инструментальными методиками не всегда обеспечивают раннюю диагностику ИПН. В отдельных публикациях сообщается об эффективности газожидкостной хроматографии для диагностики инфекционных осложнений при различных заболеваниях, а также верификации видового состава микрофлоры. С помощью этого метода определяется количественный и качественный состав

летучих жирных кислот (ЛЖК), являющихся метаболитами анаэробных и аэробных микроорганизмов [2, 4].

Методы экстракорпоральной детоксикации, направленные на элиминацию из крови цитокинов, гиперактивных ферментов и эндотоксинов, широко применяются в токсическую фазу панкреонекроза. Известно, что постоянная вено-венозная гемодиальфильтрация (ПВВГДФ) является эффективным методом лечения при остром панкреатите. С помощью этой методики за счет комбинации диффузии и конвекции обеспечивается лучшее очищение крови от крупных и средних молекул эндотоксинов [5]. При различных формах инфекционных осложнений панкреонекроза хирургическое лечение является основным, а использование методов эфферентной терапии в послеоперационном периоде остается дискуссионным [3].

Цель исследования: с помощью метода газожидкостной хроматографии улучшить раннюю диагностику ИПН и оценить эффективность ПВВГДФ в комплексном лечении инфицированных форм панкреонекроза.

Материалы и методы

Работа основана на результатах обследования и хирургического лечения 52 больных инфицированным панкреонекрозом в период с 2009 по 2014 г. на

Таблица 1

Концентрация уксусной кислоты при гнойных осложнениях ИПН

Осложнения ИПН	Уксусная кислота, ммоль/л	
	Среднее значение (M±m)	Диапазон значений
Панкреатический абсцесс (n=8)	0,20±0,026	0,11 – 0,25
Парапанкреатическая флегмона (n=16)	0,33±0,018	0,26 – 0,40
Паракольная флегмона (n=14)	0,44±0,011	0,41 – 0,55
Тазовая флегмона (n=14)	0,61±0,034	Более 0,55

Таблица 2

Средние значения (M±m) ЛЖК, лабораторных и интегральных показателей до и после проведения ПВВГДФ у пациентов основной группы

Показатель	До ПВВГДФ	3-и сутки после ПВВГДФ
Уксусная кислота, ммоль/л	0,41 ± 0,06	0,23 ± 0,04*
Пропионовая кислота, ммоль/л	0,0285 ± 0,0064	0,0179 ± 0,0035*
Масляная кислота, ммоль/л	0,0037 ± 0,0004	0,0022 ± 0,0003*
Изовалериановая кислота, ммоль/л	0,00028 ± 0,00011	0,00008 ± 0,00004*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	27,6 ± 1,9	19,0 ± 1,0*
ЛИИ, у. е.	9,6 ± 0,6	7,1 ± 1,0
СРБ, мг/л	201 ± 41	154 ± 23
Мочевина, ммоль/л	8,1 ± 2,4	4,5 ± 0,6*
Креатинин, ммоль/л	131,5 ± 25,8	90,3 ± 7,7*
Амилаза, Ед/л	230,7 ± 119,1	108,4 ± 40,3*
Тяжесть состояния по шкале APACHE II, баллы	9,9 ± 0,8	7,6 ± 1,1*

Примечание. * – коэффициент достоверности различия показателей до и после ПВВГДФ (*p<0,05).

базе хирургического отделения для взрослых больных ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница». Возраст пациентов составлял от 21 года до 84 лет (в среднем 44,4±3,0 года), среди которых было 40 (77%) мужчин и 12 (23%) женщин. Диагноз панкреонекроза устанавливали на основании клинических и лабораторных данных, а также результатов лучевых методов исследования: УЗИ, МСКТ. Степень тяжести состояния пациентов оценивалась по интегральным шкалам Glasgow (Imrie, 1984) и APACHE-II (1984).

У всех больных для своевременной диагностики ИПН на фоне проводимой интенсивной терапии определяли в крови концентрацию ЛЖК: уксусной, пропионовой, масляной и изовалериановой. Для этого использовали хроматограф МОЗХ - модель 3700 с пламенно-ионизационным детектором и газом-носителем – гелием. У 23 пациентов (основная группа) в послеоперационном периоде дополнительно проводили ПВВГДФ на гемопроцессоре «Prismaflex» (Gambro-Hospal) со стандартными сетями ST 150. Процедура выполнялась со скоростью потока крови 100-200 мл/мин. в режиме постдилюции. Диализирующий раствор подавался со скоростью 1500-2500 мл/час. Объём выведенной жидкости составлял в среднем 43,0±2,87 литров. Сеанс продолжался в среднем 19,4±3,76 часов. У остальных 29 больных, составивших контрольную группу, в послеоперационном периоде ПВВГДФ не проводили.

Полученные данные обработаны с помощью статистической программы Statistica 6.0 с расчётом теста

Краскела-Уоллиса для множественного сравнения, теста Манна-Уитни для сравнения двух независимых групп и критерия Вилкоксона для связанных групп. Значимыми считались различия $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований у пациентов диагностированы следующие осложнения ИПН: панкреатический абсцесс – 8 (15,4%), парапанкреатическая флегмона – 16 (30,8%), паракольная флегмона – 14 (26,9%), газовая флегмона забрюшинной клетчатки – 14 (26,9%). У всех больных концентрация уксусной кислоты при возникновении инфекционных осложнений была больше 0,11 ммоль/л. Это объясняется тем, что уксусная кислота является общим метаболитом аэробной и анаэробной флоры. Выявлена прямая корреляция между уровнем концентрации уксусной кислоты и степенью распространённости ИПН ($r=0,98$, $p < 0,01$). При этом минимальное повышение значений концентрации уксусной кислоты отмечалось у пациентов с панкреатическим абсцессом, а максимальное - у больных с распространённой забрюшинной флегмоной (табл.1). У 29 (55,8%) человек с выявленной анаэробной флорой установлено также значительное повышение концентрации трех исследуемых кислот: пропионовой - более 0,0095 ммоль/л, масляной – более 0,0035 ммоль/л, изовалериановой – более 0,0003 ммоль/л. Это соответствовало активному развитию анаэробной неклостридиальной инфекции в очагах деструкции.

Table 1

Concentration of acetic acid in purulent complications of infected pancreatic necrosis

Complications PIT	Acetic acid, mmol/l	
	Average (M±m)	Range of values
Pancreatic abscess (n=8)	0,20±0,026	0,11 – 0,25
Parapancreatic phlegmon (n=16)	0,33±0,018	0,26 – 0,40
Paracolon phlegmon (n=14)	0,44±0,011	0,41 – 0,55
Pelvic phlegmon (n=14)	0,61±0,034	> 0,55

Table 2

Average values (M±m) of LLC, laboratory and integral indicators before and after the CVVHDF in patients of the main group

Parameter	Before CVVHDF	3rd day after CVVHDF
Acetic acid, mmol/l	0,41 ± 0,06	0,23 ± 0,04*
Propionic acid, mmol/l	0,0285 ± 0,0064	0,0179 ± 0,0035*
Butyric acid, mmol/l	0,0037 ± 0,0004	0,0022 ± 0,0003*
Isovaleric acid, mmol/l	0,00028 ± 0,00011	0,00008 ± 0,00004*
WBC, 10 ⁹ /l	27,6 ± 1,9	19,0 ± 1,0*
LII	9,6 ± 0,6	7,1 ± 1,0
C-reactive protein, mg/l	201 ± 41	154 ± 23
Urea, mmol/l	8,1 ± 2,4	4,5 ± 0,6*
Creatinine, mmol/l	131,5 ± 25,8	90,3 ± 7,7*
Amylase, ED/l	230,7 ± 119,1	108,4 ± 40,3*
Severity of the condition on scale APACHE II, points	9,9 ± 0,8	7,6 ± 1,1*

Note. * - Reliability coefficient of performance differences between before and after CVVHDF (* p < 0.05).

В зависимости от вида и распространенности инфекционного процесса диапазон оперативных вмешательств, в соответствии с общепринятой в последние годы хирургической тактикой, варьировал от чрескожных пункционно-дренирующих манипуляций до обширных открытых операций. При левостороннем процессе у 8 больных некрэквестрэктомия выполняли левосторонним люмботомическим доступом. В случаях сочетания центрального и левостороннего типов у 29 пациентов левостороннюю люмботомию комбинировали с лапаротомией. При сочетании правого и центрального типов у 1 пациента использовали лапаротомию с последующей правосторонней люмботомией. При правостороннем типе в одном случае выполняли люмботомию, а затем лапаротомию. Для повторных санаций чаще использовали забрюшинные доступы. Лечение панкреатических абсцессов проводилось преимущественно чрескожным дренированием под контролем УЗИ - у 6 (11,5%), а при неэффективности или технической невозможности - открытым вмешательством - у 2 (3,8%) больных. Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных, УЗИ и МСКТ, а также морфологических и бактериологических исследований с результатами определения ЛЖК показал их соответствие во всех наблюдениях. Проведенные исследования выявили закономерности изменений показателей ЛЖК в зависимости от выраженности инфекционного процесса в поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке при панкреонекрозе.

У всех пациентов основной группы после сеанса ПВВГДФ отмечено снижение анализируемых показателей с максимальным снижением ЛЖК на 3-и сутки (табл. 2). При этом у 12 (52,2%) из них отмечалось дальнейшее улучшение показателей на фоне стабилизации

общего состояния, что сопровождалось снижением уровня ЛЖК. У остальных 11 (47,8%) больных не отмечено существенного улучшения состояния, что сопровождалось повторным ухудшением анализируемых показателей. Им проведено дополнительное оперативное санирующее вмешательство с последующей ПВВГДФ. После этого у 6 (26,1%) пациентов состояние стало улучшаться с одновременным снижением показателей ЛЖК. В 5 (21,7%) наблюдениях, несмотря на продолжающиеся этапные санации, состояние не стабилизировалось, сопровождаясь повышением цифр ЛЖК. При этом 4 (17,4%) из них погибли от гнойно-септических осложнений.

У всех пациентов контрольной группы после первой операции наблюдалось снижение значений ЛЖК, однако в значительно меньшей степени, чем в основной группе при дополнительном использовании ПВВГДФ. Улучшение общего состояния и последующее выздоровление отмечено у 7 (24,1%) человек. У остальных 22 (75,9%) пациентов потребовалось от 2 до 11 (в среднем $5,3 \pm 0,7$) этапных санирующих оперативных вмешательств. Несмотря на продолжающееся интенсивное лечение, 8 (27,6%) человек погибли от полиорганной недостаточности на фоне абдоминального сепсиса.

Заключение

Оценка показателей ЛЖК является дополнительным способом диагностики ИПН. При осложненных формах ИПН оперативное вмешательство, дополненное ПВВГДФ, способствует улучшению результатов лечения и снижению летальности. Динамическое определение ЛЖК является критерием контроля и эффективности применяемой тактики.

Список литературы

1. Брискин Б.С., Халидов О.Х., Алияров Ю.Р. и др. Эволюция взглядов на хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита. *Анналы хирургической панкреатологии*, 2009; 14 (3): 63-68.
2. Буткевич А.Ц., Чадаев А.П., Истратов В.Г. и др. Газовая хроматография в диагностике и прогнозе течения деструктивного панкреатита. *Клиническая медицина*, 2007; 3: 43-46.
3. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Лаберко Л.А. и др. Экстракорпоральная детоксикация у больных деструктивным панкреатитом. *Хирургия*, 2005; 11: 32-36.
4. Минушкин О.Н., Ардацкая М.Д. Возможности и перспективы изучения короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта на примере заболеваний кишечника и органов гепатобилиарной системы. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2004; 2: 19-20, 31-36.
5. Подкорытова О.Л., Томилиная Н.А., Бикбов Б.Т. и др. Применение заместительной почечной терапии в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита. *Нефрология и диализ*, 2008; 10: 226-233.
6. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute

References

1. Briskin B.S., Khalidov O.Kh., Aliiarov Yu.R. et al. Evolution of views on the surgical treatment of acute destructive pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoi pankreatologii*, 2009; 14(3): 63-68. – (In Russ.).
2. Butkevich A.Ts., Chadaev A.P., Istratov V.G. et al. Gas chromatography for the diagnosis and prognosis of destructive pancreatitis. *Klinicheskaya meditsina*, 2007; 3: 43-46. – (In Russ.).
3. Kuznetsov N.A., Rodoman G.V., Laberko L.A. et al. Extracorporeal detoxification in patients with destructive pancreatitis. *Khirurgiya*, 2005; 11: 32-36. – (In Russ.).
4. Minushkin O.N., Ardatskaia M.D. Features and prospects of studying the short chain fatty acids in the pathology of the gastrointestinal tract for example, diseases of the intestine and the hepatobiliary system. *Klinicheskaya laboratornaia diagnostika*, 2004; 2: 19-20: 31-36. – (In Russ.).
5. Podkorytova O.L., Tomilina N.A., Bikbov B.T. et al. The use of renal replacement therapy in treatment of severe acute pancreatitis. *Nefrologiya i dializ*, 2008; 10: 226-233. – (In Russ.).
6. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification

- pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 2013; 62 (1): 102-111.
7. *Beger H.G., Matsuno S., Cameron J.L.* Diseases of the Pancreas. Heidelberg: Springer-Verlag, 2008; 949.
 8. *Dellinger E.P., Forsmark C.E., Luyer P. et al.* Determinant based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann. Surg.*, 2012; 256 (6): 875-880.
 9. *Freeman M.L., Werner J., van Santvoort H.C. et al.* Interventions for Necrotizing Pancreatiti. Summary of Multidisciplinary Consensus Conference. *Pancreas*, 2012; 41(8): 1176-1194.
 - and definitions by international consensus. *Gut*, 2013; 62(1): 102-111.
 7. *Beger H.G., Matsuno S., Cameron J.L.* *Diseases of the Pancreas*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2008; 949.
 8. *Dellinger E.P., Forsmark C.E., Luyer P. et al.* Determinant based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann. Surg.*, 2012; 256(6): 875-880.
 9. *Freeman M.L., Werner J., van Santvoort H.C. et al.* Interventions for Necrotizing Pancreatiti. Summary of Multidisciplinary Consensus Conference. *Pancreas*, 2012; 41(8): 1176-1194.

Recieved 01.11.2014

Поступила 01.11.2014

Информация об авторах

1. Гагуа А.К. - д.м.н., доц., проф. кафедры факультетской хирургии и урологии Ивановской государственной медицинской академии. E-mail: sanata@dsn.ru.
2. Иваненков И.М. – врач-хирург хирургического отделения для взрослых больных Ивановской областной клинической больницы; аспирант кафедры факультетской хирургии и урологии Ивановской государственной медицинской академии. E-mail: ivanenkov.im@mail.ru.
3. Терехов А.Н. - асс. кафедры факультетской хирургии и урологии Ивановской государственной медицинской академии.

Information about the Authors

1. Gagua A. - MD, PhD, Docent, Prof. of the Faculty Surgery and Urology Chair of the Ivanovo State Medical Academy. E-mail: sanata@dsn.ru.
2. Ivanenkov I. - Surgeon of the Surgical Department for adult patients of the Ivanovo Regional Clinical Hospital; graduate student of the Faculty Surgery and Urology Chair of the Ivanovo State Medical Academy. E-mail: ivanenkov.im@mail.ru.
3. Terekhov A. - Assistant of the Faculty Surgery and Urology Chair of the Ivanovo State Medical Academy.