

УДК 616.37-002.1-092-07-085

В.В. Максим'юк

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ В ОСІБ ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ R122H ГЕНА КАТІОННОГО ТРИПСИНОГЕНУ (PRSS1)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Вивчено особливості клінічного перебігу гострого панкреатиту в осіб із поліморфізмом R122H гена PRSS1. Встановлено, що носійство патологічного Н-алеля сприяє ініціації більш активного автокаталітичного інтрапанкреатичного процесу з розвитком швид-

кого поширеного гнійно-деструктивного ураження підшлункової залози та прилеглих її тканин, що негативно впливає на кінцеві результати лікування таких осіб.

Ключові слова: мутація R122H, ген PRSS1, деструктивний панкреатит.

Вступ. Перебіг гострого панкреатиту значною мірою залежить від вираженості агресивного впливу активованих панкреатичних ферментів на підшлункову залозу та прилеглі її тканини. Важливу роль при цьому відіграють захисні механізми, спрямовані на запобігання інтрапанкреатичній активації ферментів, реалізація яких, значною мірою, залежить від генетичних факторів [1, 3].

Одним із найважливіших генетично детермінованих механізмів запобігання внутрішньоацинарній активації трипсину є нейтралізуюча дія катіонного трипсиногену [1-5]. Ген, який кодує синтез катіонного трипсиногену (PRSS1), знаходиться на 7-й хромосомі (7q35), на довгому плечі якої може траплятися мутація – R122H [2-4]. Наявність такого генетичного дефекту супроводжується суттєвими розладами механізмів інтрапанкреатичної нейтралізації трипсину, і, як наслідок, може призводити до його надмірної неконтрольованої внутрішньоацинарної активації [1, 3, 4]. Це, на нашу думку, може суттєво впливати на характер ураження підшлункової залози та прилеглих її тканин. Разом з тим, зв'язок поліморфізму R122H гена PRSS1 з характером клінічного перебігу та розвитком його ускладнень залишається майже не вивченим.

Мета дослідження. Вивчити особливості клінічного перебігу гострого панкреатиту в осіб із поліморфізмом R122H гена PRSS1.

Матеріал і методи. У дослідженні взяли участь 33 особи з різними формами гострого деструктивного панкреатиту, котрим проведено генетичний аналіз шляхом постановки полімеразної ланцюгової реакції. Серед них: 20 (60,7 %) чоловіків та 13 (39,3 %) жінок. Середній вік пацієнтів склав $45 \pm 17,1$ року.

Враховуючи автосомно-домінантний характер успадкування мутації R122H гена PRSS1, пацієнтів за генотипом розподіляли на дві групи: сприятливий R122R-генотип (контрольна група), несприятливі R122H- та H122H-генотипи (дослідна група).

Окрім генетичного аналізу, у пацієнтів проводили комплексну оцінку характерних для гострого деструктивного панкреатиту клінічно-лабораторно-інструментальних змін та їх зіставлення.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (build 11.5612.5703) та програми для статистичної обробки Statgraphics Plus5.1 Enterprise edition (@Statistical Graphics corp. 2001). Статистичну залежність між величинами перевіряли шляхом визначення критеріїв Стьюдента та Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті досліджень встановлено, що в пацієнтів контрольної групи різні морфологічні форми гострого деструктивного панкреатиту траплялися з однаковою частотою: місцевий неінфікований панкреонекроз – 42,8 % (3), місцевий інфікований панкреонекроз – 14,3 % (1), поширений стерильний панкреонекроз – 28,6 % (2) та поширений інфікований панкреонекроз – 14,3 % (1) ($p > 0,05$). Натомість, в осіб дослідної групи перебіг гострого панкреатиту найчастіше характеризувався розвитком поширеного інфікованого панкреонекрозу, частота виявлення якого становила 46,2 % (12) і була вірогідно вищою за такий показник у контрольній групі – 14,3 % (1) ($p < 0,05$) (табл. 1).

У результаті аналізу характеру ускладнень у пацієнтів різних груп встановлено, що частота розвитку панкреатогенного абсцесу та перитоніту в осіб із несприятливими RH- та HH-генотипами становила 38,5 % (10) та 26,9 % (7) відповідно і вірогідно перевищувала такі показники в осіб зі сприятливим RR-генотипом – 14,3 % (1) і 14,3 % (1) відповідно ($p < 0,05$) (табл. 1). Окрім того, у трьох (11,5 %) пацієнтів дослідної групи констатовано розвиток заочеревинної флегмони, натомість, як у осіб контрольної групи наявності вказаного ускладнення не відмічено в жодному випадку.

Аналіз основних моніторингових показників гострого деструктивного панкреатиту наведено в табл. 2.

При дослідженні тривалості захворювання з моменту його виникнення до госпіталізації пацієнта в хірургічний стаціонар встановлено, що особи з RH- та HH-генотипами зверталися по медичну допомогу значно раніше (у середньому на три доби), ніж RR-гомозиготи – $51,33 \pm 33,65$ год проти $126,07 \pm 12,50$ год відповідно ($p < 0,05$). Це, на

нашу думку, свідчить про те, що у носіїв патологічного Н-алеля відбувається більш рання маніфестація клінічних проявів гострого панкреатиту.

У результаті аналізу лабораторних показників виявлено, що в дослідній групі пацієнтів на 5-у добу з часу госпіталізації середній рівень прокальцитоніну крові значно перевищував його порогову величину і був вірогідно вищим за такий показник у пацієнтів контрольної групи – $1,77 \pm 0,55$ і $0,56 \pm 0,11$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$). Рівень ліпази крові на момент госпіталізації в носіїв патологічного Н-алеля також значно перевищував нормальні величини і був вірогідно вищим, ніж у осіб зі сприятливим RR-генотипом – $197,00 \pm 41,60$ проти $85,57 \pm 29,14$ Од/л відповідно ($p < 0,05$).

При аналізі інших лабораторних показників на час госпіталізації в дослідній групі хворих, при порівнянні з контрольною, виявлено більш виражені тенденції до негативних змін трипсину крові, кальцію, амілази крові і сечі та гематокристу (табл. 2).

Наведені результати аналізу особливостей лабораторних змін при поліморфізмі R122H гена PRSS1, на нашу думку, вказують на те, що в носіїв патологічного Н-алеля, при порівнянні зі сприятливими RR-гомозиготами, відбувається більш активний розвиток інтрапанкреатичного автокаталітичного процесу з подальшим швидким гнійно-деструктивним ураженням підшлункової залози.

Індекс маси тіла в пацієнтів зі сприятливим та несприятливим генотипами становив $24,37 \pm 3,13$ та $29,69 \pm 5,91$ кг/м² відповідно і вірогідно в обох групах не відрізнявся ($p > 0,05$).

При оцінці тяжкості стану хворих на момент госпіталізації за шкалами APACHE II та SAPS встановлено, що величина вказаних показників у контрольній та дослідній групі відповідала тяжкому варіанту клінічного перебігу гострого панкреатиту та вірогідно між собою не відрізнялась – $13,43 \pm 1,27$ і $12,00 \pm 2,16$ бала відповідно та $14,88 \pm 2,37$ і $16,29 \pm 5,40$ бала відповідно ($p > 0,05$).

Разом з тим на 3-ю добу з часу госпіталізації показники тяжкості стану хворих дослідної групи за шкалами MODS та SOFA склали $16,80 \pm 2,70$ і $10,73 \pm 2,01$ бала відповідно і мали виражену тенденцію до домінування над такими в контрольній групі – $12,43 \pm 2,07$ і $6,43 \pm 1,12$ бала відповідно ($p = 0,2$ і $0,08$ відповідно).

Оцінку вираженості патологічних змін підшлункової залози та прилеглих її тканин проводили за даними комп'ютерної томографії шляхом визначення індексу Balthazar, величина якого в пацієнтів дослідної групи склала $3,30 \pm 0,39$ бала і була вірогідно вищою, ніж у осіб контрольної групи – $1,71 \pm 0,51$ бала ($p < 0,05$).

При аналізі клінічних показників відмічено, що розвиток гнійно-некротичних ускладнень гострого панкреатиту в осіб із несприятливими RH- та HH-генотипами, при порівнянні з особами зі сприятливим RR-генотипом, відбувався у вірогідно коротші терміни – $5,83 \pm 3,14$ проти $16,50 \pm 3,95$ доби ($p < 0,05$).

Частота застосування в комплексному лікуванні хворих різних методів хірургічної інвазії в осіб дослідної групи становила 88,4 % (23) і вірогідно вища, ніж у пацієнтів контрольної групи –

Таблиця 1

Нозологічна характеристика хворих на різні форми гострого панкреатиту залежно від R122H поліморфізму гена PRSS1, n=33

№	Нозологія	Генотипи R122H поліморфізму гена PRSS1 (n=33)	
		R112R (n=7) %, n (контроль)	R122H, H122H (n=26) %, n (дослід)
1.	Місцевий неінфікований панкреонекроз	42,8% (3)	19,2% (5)
2.	Місцевий інфікований панкреонекроз	14,3% (1)	15,4% (4)
3.	Поширений стерильний панкреонекроз	28,6% (2)	19,2% (5)
4.	Поширений інфікований панкреонекроз	14,3% (1)	46,2% (12)*
Ускладнення			
5.	Інфільтрат	28,6% (2)	15,4% (4)
6.	Рідинне утворення	42,8% (3)	15,4% (4)
7.	Псевдокіста	28,6% (2)	23,1% (6)
8.	Абсцес	14,3% (1)	38,5% (10) *
9.	Перитоніт	14,3% (1)	26,9% (7) *
10.	Заочеревинна флегмона	-	11,5% (3)
11.	Арозійна кровотеча	14,3% (1)	11,5% (3)
12.	Нориця	28,6% (2)	23,0% (6)

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності між контрольною та дослідною групами $p < 0,05$

Таблиця 2

Клінічна характеристика хворих на різні форми гострого панкреатиту залежно від R122H поліморфізму гена PRSS1, n=33

№	Показник	Генотипи R122H поліморфізму гена PRSS1	
		R112R (n=7) (контроль)	R122H, H122H (n=26) (дослід)
1.	Час до госпіталізації (год)	126,07±12,50	51,33±33,65*
2.	Лейкоцити (10 ⁹ /л)	10,98±2,28	12,8±5,28
3.	Глюкоза (мм/л)	6,21±1,34	8,04±3,79
4.	Кальцій (мм/л)	2,03±0,09	1,94±0,10
5.	Прокальцитонін (нг/мл)	0,56±0,11	1,77±0,55*
6.	Амілаза крові (МТ/с*л)	20,59±16,81	26,72±14,07
7.	Ліпаза крові (Од/л)	85,57±29,14	197,00±41,60*
8.	Трипсин крові (Мод)	12,14±1,35	15,41±4,71
9.	Гематокрит (%)	41,34±1,13	54,22±9,16
10.	Амілаза сечі (МТ/с*л)	90,63±26,01	178,2±135,1
11.	Температура тіла (С ⁰)	37,93±1,11	38,02±0,75
12.	ВМІ (кг/м ²)	24,37±3,13	28,69±5,91
13.	APACHE II (бал)	13,43±1,27	14,88±2,37
14.	SAPS (бал)	12,00±2,16	16,29±5,40
15.	MODS (бал)	12,43±2,07	16,80±2,70
16.	SOFA (бал)	6,43±1,12	10,73±2,01
17.	Індекс Balthazar (бал)	1,71±0,51	3,30±0,39*
18.	Терміни формування гнійних ускладнень (доба)	16,50±3,95	5,83±3,14*
19.	Частота хірургічної інвазії (%)	42,9% (3)	88,4% (23) *
20.	Кількість оперативних втручань	1,33±0,57	2,92±1,12
21.	Ліжко-день при місцевому панкреонекрозі (доба)	18,67±5,61	24,69±16,46
22.	Ліжко-день при поширеному панкреонекрозі (доба)	58,33±14,01	97,60±21,47*
23.	Частота повторних госпіталізацій (%)	42,9% (3)	69,2% (18)

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності між контрольною та дослідною групами $p < 0,05$

42,9 % (3) ($p < 0,05$). Окрім того, середній показник кількості виконаних етапних оперативних втручань у носіїв патологічного H-алеля мав тенденцію до домінування над таким у сприятливих RR-гомозигот – 2,92±1,12 проти 1,33±0,57 ($p = 0,2$).

Тривалість стаціонарного лікування хворих на місцевий панкреонекроз у пацієнтів контрольної та дослідної груп складала 18,67±5,61 та 24,69±16,46 доби відповідно і вірогідно між собою не відрізнялась ($p > 0,05$). Разом з тим, при аналізі тривалості лікування осіб із поширеним панкреонекрозом встановлено, що середній ліжко-день у носіїв патологічного H-алеля складав 97,60±21,47 доби і був вірогідно вищим, ніж у сприятливих RR-гомозигот – 58,33±14,01 доби ($p < 0,05$).

При аналізі віддалених результатів лікування хворих протягом одного року з часу виписки зі стаціонару в осіб із несприятливими RH- та HH-генотипом, при порівнянні зі сприятливими RR-гомозиготами, виявлено тенденцію до більш

частої повторної госпіталізації пацієнтів у хірургічний чи гастроентерологічний стаціонар – 42,9 % (3) проти 69,2 % (18) ($p = 0,15$).

Таким чином, в осіб із несприятливими RH- та HH-генотипами перебіг гострого панкреатиту характеризується більш вираженою внутрішньо-ацинарною активацією ферментів підшлункової залози, швидким розвитком поширеного деструктивного ураження її тканин та раннім формуванням гнійно-некротичних ускладнень, що негативно впливає на кінцеві результати лікування таких хворих і спонукає до напрацювання нових підходів до діагностично-лікувальної тактики їх ведення. Результати дослідження дають підґрунтя оцінювати носійство патологічного H-алеля поліморфізму R122H гена PRSS1, як прогностично несприятливий маркер перебігу гострого панкреатиту.

Висновки

1. У хворих на гострий панкреатит із несприятливими RH і HH-генотипами розвиток пошире-

ного інфікованого панкреонекрозу трапляється вірогідно частіше, ніж у пацієнтів зі сприятливим RR-генотипом.

2. Клінічний перебіг гострого деструктивного панкреатиту в носіїв патологічного Н-алеля поліморфізму R122H гена PRSS1 характеризується більш інтенсивною внутрішньоацинарною активізацією панкреатичних ензимів із розвитком швидкого поширеного деструктивного ураження підшлункової залози, ранньою маніфестацією клінічних проявів, вищою частотою та прискореним розвитком гнійно-некротичних ускладнень, що негативно відображається на кінцевих результатах лікування. Це дозволяє оцінювати наявність патологічного Н-алеля, як прогностично несприятливий маркер клінічного перебігу гострого панкреатиту та регламентує необхідність напрацювання нових підходів до діагностики та лікування таких хворих.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є подальше вивчення генетично детермінованих механізмів внутрішньоацинарної нейтралізації трипсину у хворих на гострий панкреатит, що дозволить напрацювати нові підходи до його діагностики, прогнозування перебігу та лікування.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА У ЛИЦ С ПОЛИМОРФИЗМОМ R122H ГЕНА КАТИОННОГО ТРИПСИНОГЕНА (PRSS1)

В.В. Максим'юк

Резюме. Изучены особенности клинического течения острого панкреатита у лиц с полиморфизмом R122H гена PRSS1. Установлено, что носительство патологического Н-аллеля способствует инициации более активного аутокаталитического интрапанкреатического процесса с развитием быстрого распространенного гнойно-некротического поражения поджелудочной железы и окружающих ее тканей, что отрицательно влияет на конечные результаты лечения таких больных.

Ключевые слова: мутация R122H, ген PRSS1, деструктивный панкреатит.

SPECIFIC CHARACTERISTICS OF THE CLINICAL COURSE OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS IN PATENTS WITH POLYMORPHISM OF GENE R122H OF CATIONIC TRYPSINOGEN (PRSS1)

V.V. Maksymiuk

Abstract. The author has studied the specific characteristics of the clinical course of acute pancreatitis in persons with polymorphism R122H of gene PRSS1. It has been established that the carriage of pathologic H-alleles contributes to the initiation of a more active autocatalytic intrapancreatic process with the development of a rapid prevalent pyodestructive lesion of the pancreas and its surrounding tissues, exerting a negative effect on the ultimate results of treatment of such persons.

Key words: R122H mutation, gene PRSS1, destructive pancreatitis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. І.В.Шкварковський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 45-48

Надійшла до редакції 22.09.2011 року