

ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ХВОРИХ З ПОЛІМОРФІЗМОМ N34S ГЕНА СЕКРЕТОРНОГО ПАНКРЕАТИЧНОГО ІНГІБІТОРУ ТРИПСИНУ (SPINK1)

*Максим'юк В. В., Полянський І. Ю.
Буковинський державний медичний університет*

Вивчено вплив поліморфізму N34S гена SPINK1 на характер перебігу гострого деструктивного панкреатиту. Наявність сприятливих NN- та NS-генотипів визначено у 93,9% пацієнтів, а несприятливого SS-генотипу – у 6,1% осіб. Виявлено, що розвиток гострого деструктивного панкреатиту у осіб з несприятливим SS-генотипом характеризується важким клінічним перебігом зі схильністю до поширеного гнійно-деструктивного ураження підшлункової залози, що зумовлює підвищення частоти хірургічної інвазії, збільшення кількості етапних оперативних втручань та подовження термінів стаціонарного лікування. Це дозволяє оцінювати наявність патологічного SS-генотипу у якості прогностично несприятливого маркеру клінічного перебігу гострого панкреатиту та регламентує необхідність напрацювання нових підходів до діагностики та лікування таких хворих.

Ключові слова: мутація N34S, ген SPINK1, гострий панкреатит.

Характер перебігу гострого панкреатиту залежить від численних етіопатогенетичних факторів, найменш вивченим з яких є спадковий. Одним з генетично детермінованих механізмів, які можуть суттєво впливати на активність розвитку аутокаталітичного процесу у підшлунковій залозі, є нейтралізуючий вплив секреторного панкреатичного інгібітору трипсину (серин-протеазний інгібітор Казала типу I), синтез якого кодується геном SPINK1, що знаходиться на 5-ій хромосомі [2, 5]. При цьому, окремими генетичними дослідженнями встановлено, що на третьому екзоні гена SPINK1 може зустрічатися мутація N34S, яка успадковується по аутосомно-рецесивному типу [1–5]. Наявність вказаного генетичного дефекту у носіїв двох патологічних S-алелей призводить до розладу одного з найголовніших механізмів внутрішньоацинарної інактивації трипсину, що, на нашу думку, може впливати на характер ураження підшлункової залози. Разом з тим, зв'язок поліморфізму N34S гену SPINK1 з характером перебігу гострого панкреатиту та розвитку його ускладнень залишається майже не вивченим.

Мета дослідження. Вивчити особливості клінічного перебігу гострого деструктивного панкреатиту у осіб поліморфізмом N34S гена SPINK1.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні прийняло участь 33 особи із різними морфологічними формами гострого деструктивного панкреатиту, котрим після підписання інформованої згоди пацієнта, за допомогою

полімеразної ланцюгової реакції було проведено генетичний аналіз. Серед них: 20(60,7%) чоловіків та 12(39,3%) жінок. Середній вік пацієнтів склав $45 \pm 17,1$ року.

Враховуючи аутосомно-рецесивний характер успадкування мутації N34S гена SPINK1 хворих за генотипом розділяли на 2 групи: контрольну N34N – та N34S-генотипи (сприятливі гомо- та гетерозиготи) та дослідну – S34S-генотип (несприятливі гомозиготи).

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

Статистична обробка результатів досліджень проводилась 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 Стюдента та Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні поліморфізму N34S гену SPINK1 виявили, що 93,9% (31) осіб були носіями сприятливих NN- та NS-генотипів, а 6,1% (2) осіб характеризувались наявністю несприятливого SS-генотипу.

У пацієнтів контрольної групи частота виявлена різних морфологічних форм гострого деструктивного панкреатиту вірогідно між собою не відрізнялась і при місцевому неінфіковано-

му та інфікованому панкреонекрозі становила 35,5% (11) та 12,9% (4) відповідно, а при поширеному стерильному та інфікованому панкреонекрозі – 22,6% (7) і 29,0% (9) відповідно ($p>0,05$) (табл. 1). Натомість, у 2-ох (100%) пацієнтів дослідної групи констатовано розвиток поширеного інфікованого панкреонекрозу, частота виявлення якого мала тенденцію до домінування над аналогічним показником у осіб контрольної групи ($p=0,1$). Це, з нашого погляду, може вказувати на те, що носійство патологічного SS-генотипу у хворих на гострий деструктивний панкреатит сприяє поширеному некротичному ураженню підшлункової залози.

При аналізі характеру ускладнень у осіб зі сприятливими NN- та NS-генотипами найбільш часто констатували формування псевдокисти підшлункової залози (32,3%), панкреатогенного абсцесу (25,8%) та парапанкреатичного інфільтрату (22,6%). Натомість, у 2-ох осіб зі сприятливим SS-генотипом перебіг гострого панкреатиту ускладнився формуванням абсцесу підшлункової залози з розвитком у одного пацієнта поширеного перитоніту, а у іншого – заочеревинної флегмони. Окрім того, в процесі проводимого лікування у 2-ох пацієнтів дослідної групи констатовано розвиток панкреатичних нориць (табл. 1). При вивченні статистичної залежності між частотою виявлення абсцесу підшлункової залози в обох групах, у несприятливих гомозигот виявлено виражену тенденцію до домінування вказаного показника, при порівнянні зі сприятливими гомо- та гетерозиготами ($p=0,08$).

Аналіз основних моніторингових клініко-

лабораторно-інструментальних показників гострого деструктивного панкреатиту наведено у таблиці 2.

Термін часу з моменту виникнення захворювання до госпіталізації у осіб з різним генотипом коливався в межах від $48,09\pm 33,94$ год (дослід) до $63,41\pm 50,97$ год (контроль) і вірогідно між собою не відрізнявся.

При аналізі лабораторних показників на час госпіталізації у дослідній групі хворих, при порівнянні з контрольною, виявлено більш виражені тенденції до негативних змін глюкози крові, кальцію, прокальцитоніну, ліпази, гематокриту та амілази сечі (табл. 2).

Індекс маси тіла у хворих з SS-генотипом становив $30,15\pm 4,03$ кг/м² і вірогідно не відрізнявся від такого у осіб з NN- та NS-генотипами – $27,78\pm 5,77$ кг/м² ($p>0,05$).

Важкість стану хворих контрольної групи на час госпіталізації за шкалами APACHE II та SAPS склала $14,47\pm 2,22$ та $15,32\pm 5,27$ балів відповідно і вірогідно не відрізнялась від таких показників у дослідній групі – $17,50\pm 0,71$ і $21,00\pm 1,41$ балів відповідно. Разом з тим, на третю добу важкість стану осіб з несприятливим генотипом за шкалами MODS та SOFA становила $19,5\pm 0,70$ і $13,61\pm 0,73$ балів, що було вірогідно вищим, ніж у сприятливих гомо- та гетерозигот – $14,09\pm 1,90$ і $8,04\pm 2,65$ балів відповідно ($p<0,05$).

Оцінку вираженості ураження підшлункової залози та оточуючих її тканин проводили за даними комп'ютерної томографії шляхом визначення індексу Balthazar, величина якого у пацієнтів дослідної групи склала 4 ± 0 балів, а у осіб

Таблиця 1

Нозологічна характеристика хворих на різні форми гострого панкреатиту залежно від N34S поліморфізму гена SPINK1, n=33

№	Нозологія	Генотипи N34S поліморфізму гена SPINK (n=33)	
		N34N, N34S (n=31) %, n (контроль)	S34S (n=2) %, n (дослід)
1.	Місцевий неінфікований панкреонекроз	35,5% (11)	–
2.	Місцевий інфікований панкреонекроз	12,9% (4)	–
3.	Поширений стерильний панкреонекроз	22,6% (7)	–
4.	Поширений інфікований панкреонекроз	29,0% (9)	100% (2)
Ускладнення			
5.	Інфільтрат	29,0% (9)	–
6.	Рідинне утворення	16,1% (5)	–
7.	Псевдокиста	32,3% (10)	–
8.	Абсцес	25,8% (8)	100% (2)
9.	Перитоніт	16,1% (5)	50% (1)
10.	Заочеревинна флегмона	6,5% (2)	50% (1)
11.	Арозивна кровотеча	12,9% (4)	–
12.	Нориця	9,7% (3)	100% (2)

контрольної групи – 2,82±1,13 балів.

При аналізі клінічних показників у осіб з SS-генотипом відмічено тенденцію до більш швидкого формування гнійно-некротичних ускладнень, ніж у осіб з NN- та NS-генотипами – 5,00±2,03 доби проти 9,50±2,95 доби (p=0,2).

Комплексне лікування пацієнтів контрольної групи включало застосування різних методів хірургічної інвазії у 74,1% (23) випадків, а дослідної – у 100% (2) випадків. Окрім того, середня кількість етапних оперативних втручань у несприятливих гомозигот становила 8,5±2,02 і була вірогідно вищою, ніж у сприятливих гомотетерозигот – 2,04±1,27 (p<0,05).

Середній ліжко-день у пацієнтів дослідної групи складав 117±11,31 доби і був вірогідно вищим, ніж у хворих з поширеним панкреонекрозом контрольної групи – 63,17±19,36 доби (p<0,05).

При аналізі віддалених результатів лікування виявлено, що протягом року з часу виписки зі стаціонару повторно госпіталізувались до хірургічного чи гастроентерологічного стаціонару всі особи з несприятливим S34S-генотипом

та 51,6% осіб зі сприятливими NN- та NS-генотипами.

Таким чином, результати досліджень дають підстави розцінювати носійство SS-генотипу поліморфізму N34S гена SPINK1, як прогностично несприятливий маркер перебігу гострого деструктивного панкреатиту.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є збільшення кількості спостережень і подальший аналіз асоційованих генетичних мутацій у хворих на гострий панкреатит, що дозволить оптимізувати підходи до діагностики, прогнозування перебігу та вибору лікувальної тактики при даній патології.

Висновки

1. У хворих на гострий деструктивний панкреатит носійство сприятливого N-алеля поліморфізму N34S гена SPINK1 зустрічається у 93,9% випадків, при меншій кількості несприятливих SS-гомозигот – 6,1%.

2. Розвиток гострого деструктивного панкреатиту у осіб з несприятливим SS-генотипом

Таблиця 2

Клінічна характеристика хворих на різні форми гострого панкреатиту залежно від N34S поліморфізму гена SPINK1, n=33

№	Показник	Генотипи N34S поліморфізму гена SPINK	
		N34N, N34S(n=31) (контроль)	S34S (n=2) (дослід)
1.	Час до госпіталізації (год)	63,41±50,97	48,09±33,94
2.	Лейкоцити (10 ⁹ /л)	12,45±5,14	13,6±3,82
3.	Глюкоза (мм/л)	7,71±3,71	10,25±3,18
4.	Кальцій (мм/л)	1,96±0,13	1,78±0,11
5.	Прокальцитонін (нг/мл)	1,27±0,83	2,22±0,29
6.	Амілаза крові (мг/с*л)	19,03±11,27	24,11±14,34
7.	Ліпаза крові (Од/л)	177,50±54,60	274,50±28,99
8.	Трипсин крові (Мод)	14,74±4,52	17,50±2,12
9.	Гематокрит (%)	43,46±8,54	55,55±7,85
10.	Амілаза сечі (мг/с*л)	164,9±127,9	33,5±31,02
11.	Температура тіла(С°)	38,08±0,73	38,90±0,28
12.	ВМІ (кг/м ²)	27,78±5,77	30,15±4,03
13.	APACHE II (бал)	14,47±2,22	17,50±0,71
14.	SAPS (бал)	15,32±5,27	21,00±1,41
15.	MODS (бал)	14,09±1,90	19,5±0,70*
16.	SOFA (бал)	8,04±2,65	13,61±0,73*
17.	Індекс Balthazar (бал)	2,82±1,13	4±0
18.	Терміни формування гнійних ускладнень (доба)	9,50±2,95	5,00±2,03
19.	Частота хірургічної інвазії (%)	74,1% (23)	100% (2)
20.	Кількість оперативних втручань	2,04±1,27	8,5±2,02*
21.	Ліжко-день при поширеному панкреонекрозі (доба)	63,17±19,36	117±11,31*
22.	Частота повторних госпіталізацій (%)	51,6% (16)	100% (2)

Примітка: * – коефіцієнт вірогідності між контрольною та дослідною групами p<0,05.

характеризується важким клінічним перебігом зі схильністю до поширеного гнійно-некротичного ураження підшлункової залози, що негативно впливає на кінцеві результати їх лікування. Це дозволяє оцінювати наявність

патологічного SS-генотипу, як прогностично несприятливий маркер клінічного перебігу гострого панкреатиту та регламентує необхідність напрацювання нових підходів до діагностики та лікування таких хворих.

Література

1. Boulling A. Functional analysis of pancreatitis-associated missense mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) gene / A. Boulling, C. Le Maréchal, P. Trouvé [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2007. – Vol. 15. – P. 936–942–546.
2. Kereszturi É. Minigene analysis of intronic variants in common SPINK1 haplotypes associated with chronic pancreatitis // É. Kereszturi, O. Király, M. Sahin-Tóth. – *Gut*. – 2009. – Vol. 58, №4. – P. 545–549.
3. Király O. Missense mutations in pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause intracellular retention and degradation / O. Király, T. Wartmann, M. Sahin-Tóth. – *Gut*. – 2007. Vol. 56. – P. 1433–1438.
4. Masamune A. N34S mutation in the SPINK1 gene is not associated with alternative splicing / A. Masamune, K. Kume, Y. Takagi [et al.]. – *Pancreas*. – 2007. – Vol. 34. P. – 423–428.
5. Shimosegawa T. SPINK1, ADH2, and ALDH2 gene variants and alcoholic chronic pancreatitis in Japan / T. Shimosegawa, K. Kume, A. Masamune // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2008. – Vol. 23. – P. 82–86.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА N34S ГЕНА СЕКРЕТОРНОГО ПАНКРЕАТИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА ТРИПСИНА (SPINK1) НА ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

Максимюк В. В., Полянский И. Ю.

Буковинский государственный медицинский университет

Изучено влияние полиморфизма N34S гена SPINK1 на характер течения острого деструктивного панкреатита. Наличие благоприятных NN- и NS-генотипов определено в 93,9% пациентов, а неблагоприятного SS-генотипа – в 6,1% особей. Выявлено, что развитие острого деструктивного панкреатита у лиц с неблагоприятным SS-генотипом характеризуется тяжелым клиническим течением со склонностью к распространенному гнойно-некротическому поражению поджелудочной железы, что приводит к повышению частоты хирургической инвазии, увеличение количества этапных оперативных вмешательств и удлинению сроков стационарного лечения. Это позволяет оценивать верификацию патологического SS-генотипа, как прогностически неблагоприятный маркер клинического течения острого панкреатита и регламентирует необходимость выработки новых подходов к диагностике и лечению таких больных.

Ключевые слова: мутация N34S, ген SPINK1, острый панкреатит.

THE INFLUENCE OF GENE POLYMORPHISM N34S PANCREATIC SECRETORY TRYPSIN INHIBITOR (SPINK1) ON THE CLINICAL COURSE OF THE ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

Maksymyuk V. V., Polyanskiy I. YU.

Bukovinian State Medical University

Studied the influence of polymorphism N34S gene SPINK1 on the clinical course of acute destructive pancreatitis. The presence of favorable NN- and NS-genotypes identified in 93,9% patients, but unfavorable SS-genotype – in 6,1% of persons. Found that the development of acute destructive pancreatitis in patients with unfavorable SS-genotype is characterized by severe clinical course with a tendency to widespread purulent-necrotic affect of the pancreas, increased frequency and number of surgical invasion and prolongs the terms of treatment. This allows you to evaluate pathological verification of SS-genotype as an adverse prognostic marker of clinical course of acute pancreatitis and the need to regulate developments of new approaches to diagnosis and treatment of such patients.

Keywords: mutation N34S, gene SPINK1, acute pancreatitis.