

ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ХВОРИХ З ГЕНЕТИЧНО ДЕТЕРМІНОВАНИМИ РОЗЛАДАМИ ІНТРАЦИНАРНОЇ ІНАКТИВАЦІЇ ТРИПСИНУ

В.В.Максим'юк

Кафедра хірургії (зав. – проф. І.Ю.Полянський) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У результаті ретроспективного аналізу встановлено особливості перебігу гострого деструктивного панкреатиту в осіб з мутаціями R122H гена PRSS1 та N34S гена SPINK 1. На основі цього обгрунтовані нові лікувальні підходи, що дозволило суттєво покращити кінцеві результати лікування хворих.

Ключові слова: гострий деструктивний панкреатит, лікування, мутація R122H, мутація N34S.

Основним етіопатогенетичним механізмом, який безпосередньо визначає характер перебігу гострого деструктивного панкреатиту (ГДП), суттєво впливає на результати його лікування і наслідки, є домінування автокаталітичної інтрацелюлярної агресії над захисними можливостями місцевих факторів антиферментного захисту [1, 2], спроможність яких визначається низкою генетично детермінованих механізмів [1, 3-7]. Зокрема, геном 7-ї хромосоми кодується синтез катіонічного трипсиногену (PRSS1), а геном 5-ї хромосоми – серин-протеазного інгібітора Казала типу I (SPINK 1), біологічна роль яких полягає в інтраацинарній інактивації трипсину [6, 7]. Відомо, що ген PRSS1 може характеризуватися наявністю мутації R122H [5, 6], а на гені SPINK 1 може локалізуватися мутація N34S [3-5]. Наявність названих розладів супроводжується неспроможністю вказаних механізмів нейтралізації трипсину, що може призводити до його неконтрольованої інтрацелюлярної активації. Очевидно, що наявність такої генетичної аномалії у хворих на ГДП може суттєво змінювати характер його перебігу та регламентувати необхідність застосування особливої лікувальної тактики. На сучасному етапі вказані питання не розроблені, що обгрунтовує актуальність та доцільність проведення таких досліджень.

Мета дослідження: оптимізувати існуючі та розробити підходи до лікування ГДП у хворих з генетично детермінованими розладами механізмів інтраацинарної інактивації трипсину.

Матеріал і методи. У дослідженні взяли участь 92 особи з різними формами ГДП, у яких на основі виявлення патологічних R122H- і H122H-генотипів гена PRSS1 або мутаційного гомозиготного S34S-генотипу гена SPINK 1 верифікували наявність генетично детермінованих розладів інтраацинарної інактивації трипсину. Генетичний аналіз проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з використанням специфічних праймерів та рестрикційних ендонуклеаз. Хворих поділили на дві групи. Контрольну групу становили 33 особи, у яких на основі ретроспективного аналізу історій хвороб вивчено особливості перебігу ГДП на тлі генетично детермінованих розладів інтраацинарної інактивації трипсину. Результати досліджень були основою для обгрунтування нових лікувальних підходів, застосованих у 59 пацієнтів дослідної групи. Статистичну залежність між величинами одержаних показників перевіряли шляхом визначення критеріїв Ст'юдента та Фішера.

Результати дослідження та їх аналіз. Установлено, що ініціація ГДП у хворих з генетично детермінованими розладами механізмів інактивації трипсину характеризується інтенсивнішою інтраацинарною активізацією панкреатичних ензимів з розвитком швидкого поширеного деструктивного ураження підшлункової залози (ПЗ), ранньою маніфестацією клінічних проявів, вищою частотою та прискореним розвитком гнійно-некротичних ускладнень, що не-

гativement позначається на кінцевих результатах лікування [1]. При оцінці тяжкості стану хворих на момент госпіталізації за шкалами APACHE II та SAPS встановлено, що величини вказаних показників у 43 (72,9%) хворих дослідної групи відповідала тяжкому варіанту клінічного перебігу ГДП, у зв'язку з чим їх первинна госпіталізація проводилася у відділення реанімації та інтенсивної терапії. Решту 16 (27,1%) хворих з ознаками ГДП середньої тяжкості госпіталізовано в хірургічне відділення.

Всім хворим, окрім комплексного лабораторно-інструментального обстеження, проводили генетичний аналіз. Встановлено, що 45 (76,3%) осіб дослідної групи виявилися носіями R122H-генотипу, 10 (16,9%) осіб – носіями R122R-генотипу, 4 (6,8%) особи – носіями S34S-генотипу. Виявлені особливості клінічного перебігу ГДП у носіїв патологічних генотипів R122H поліморфізму гена PRSS1 та N34S поліморфізму гена SPINK I були основою для розроблення нових підходів до оптимізації лікувальної тактики у таких хворих. Після проведення первинного діагностичного скринінгу та госпіталізації хворих призначали базову консервативну терапію з дотриманням правила деескалації. Суть останнього полягала у первинному призначенні максимальних доз блокаторів панкреатичної секреції, інгібіторів протеолітичних ферментів та антибіотиків широкого спектру дії. При проведенні антисекреторної терапії перевагу надавали препарату "Октрестатин" ("Фармсинтез", Росія) по 400 мкг на добу, що довів свою клінічну ефективність при невисокій вартості, у поєднанні з M1-холіноблокаторами (гастроцепін – 20 мг на добу) та інгібіторами протонної помпи (контролок – 80 мг на добу). Серед антибактеріальних препаратів доцільнішим вважали первинне застосування карбапенемів, зокрема синерпену (2 г на добу) виробника "Ranbaxy" (Індія). Антиферментну терапію проводили шляхом застосування контрикалу в добовій дозі 120-160 тис. ОД. При цьому застосовували пролонговане (не менше 7 днів) поєднане внутрішньовенне (периферійна вена + підключична вена + ворітна вена) та ендолімфатичне (лімфатичний вузол правої пахвової ділянки) введення вказаного інгібітора протеаз за авторськими методиками (пат. №№ 62364 та 66673).

Зважаючи на характер виявлених розладів

механізмів інактивації трипсину та швидке виснаження факторів місцевого та системного антиферментного захисту у носіїв патологічних генотипів R122H поліморфізму гена PRSS1 та N34S поліморфізму гена SPINK I при лікуванні ГДП запропоновано застосування специфічної замісної аугментаційної терапії. Суть останньої полягала у проведенні ранніх багаторазових трансфузій свіжозамороженої плазми, доцільність замісного аугментаційного використання якої обґрунтована вмістом факторів антитрипсинового захисту, в першу чергу α_1 -антитрипсину та α_2 -макроглобуліну. Окрім того, схему комплексного лікування ГДП доповнювали призначенням ацетилцистеїну (600 мг на добу), який, крім протизапальної, антиоксидантної та муколітичної дії, характеризується здатністю запобігати інактивації α_1 -антитрипсину НОСІ-окисником, що виробляється мієлопероксидазою активних фагоцитів.

Комплексне застосування запропонованих підходів до проведення антиферментної, антисекреторної та аугментаційної терапії у хворих з генетично детермінованими розладами інактивації трипсину дозволило вірогідно знизити рівень системної гіперферментемії протягом перших 72 год лікування у 1,9 раза та прискорити нормалізацію основних лабораторно-інструментальних маркерів перебігу ГДП (зокрема, показників активності панкреатичних ферментів) в середньому на 7 діб.

Попри існуючі на сьогодні загальновизнані підходи щодо переваги використання відтермінованих хірургічних втручань у фазі гнійних ускладнень ГДП в осіб з генетично детермінованими розладами механізмів антитрипсинового захисту нами запропоновано використання більш активної хірургічної тактики. При відсутності протягом першої доби ефекту від консервативного лікування на фоні сталості чи негативної динаміки визначених прогностичних критеріїв проводили первинну хірургічну інвазію (як правило мініінвазивну чи мінітравматичну). При цьому, окрім ревізії, санації та дренивання очеревинної порожнини, створювали умови для пролонгованого дренивання сальникової сумки, місцевого медикаментозного впливу на найбільш уражені ділянки ПЗ та ендортального введення лікарських засобів за авторськими методиками (пат. №№ 66673, 66934, 62379, 62364, 38002 та 25832). Доцільність зас-

тосування такого підходу обґрунтована спрямованістю на профілактику прогресування та поширення деструктивного ураження ПЗ та прилеглих тканин, а також профілактику виникнення гнійно-некротичних ускладнень ГДП. Тобто, враховуючи високий ризик розвитку поширеного панкреонекрозу та формування гнійно-некротичних ускладнень, їх лікування проводилося ще до моменту виникнення.

При виконанні ехоконтрольованих мініінвазивних втручань проводили обов'язкове дренивання сальникової сумки та заочеревинного простору з підведенням дренажів до найбільш уражених ділянок ПЗ та прилеглих тканин, локалізація яких визначалася на основі УЗД та КТ. При цьому введенні мікроіригатори використовували як для первинного дренивання та локального введення антиферментних засобів, так і з метою об'єктивного контролю за станом уражених тканин, що визначалося на основі моніторингу змін характеру ексудату. У тому разі коли, на фоні комплексного лікування із застосуванням ехоконтрольованих мініінвазивних втручань спостерігалися ознаки подальшого прогресування ГДП, виконували відеолапароскопію, яку здебільшого завершували закритим або напіввідкритим дрениванням сальникової сумки за авторськими (пат. №№ 66934, 62379 та 25832) методиками (рис. 1, 2).

При виникненні місцевих гнійно-некротичних ускладнень (абсцес, нагноєна псевдокіста) виконували повторну відеолапароскопію, яку залежно від локалізації вогнища ураження завершували формуванням відеоасистованої марсупіалізації сальникової сумки або мінітравматичної люмбостомії шляхом застосування міс-

цевих проекційних розрізів. У разі розвитку поширеного панкреатогенного гнійного перитоніту виконували лапаротомію, яку після основного етапу операції (некроз-, секвестректомія, санація) за чітко визначеними показаннями завершували відкритим дрениванням сальникової сумки або тимчасовим закриттям операційної рани за авторськими методиками (пат. №№ 25280 і 30930, заявка на корисну модель № 2011 11641).

При усуненні гнійно-некротичного ураження ПЗ та прилеглих тканин товсті дренажі поетапно замінювали тоншими з поступовим їх видаленням до повного закриття панкреатичних норниць. Також за умов застосування в комплексному лікуванні оментопанкреатобурсо- чи люмбостомії, переслідуючи принцип малотравматичності, повторні ревізії уражених вогнищ, некрозектомію, санацію та повторне місцеве дренивання здійснювали під контролем гнучкого фіброендоскопа (бронхоскопа). Це дозволяло адекватно виконувати маніпуляції навіть у важкодоступних закутках без надмірної травматизації прилеглих тканин.

Комплексне клінічне застосування запропонованих підходів до лікування ГДП в осіб з генетично детермінованими розладами механізмів інтрацитарної інактивації трипсину дозволило знизити ризик розвитку поширеного панкреонекрозу на 14%, частоту розвитку пізніх гнійно-некротичних ускладнень та арозивних кровотеч – на 21 та 31% відповідно, зменшити кількість повторних хірургічних інвазій на 34%, прискорити нормалізацію клінічно-лабораторних показників на 27%, скоротити тривалість стаціонарного лікування на 23%, знизити летальність на 39%.

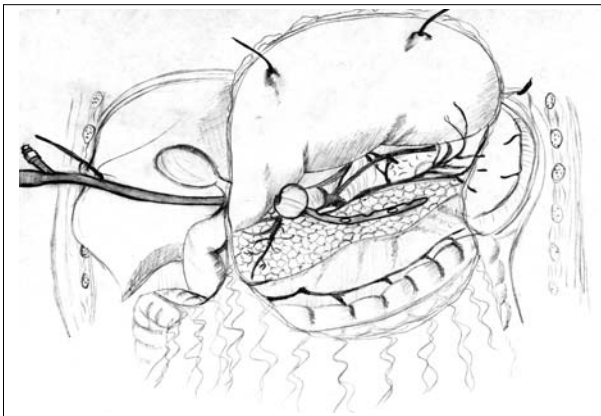


Рис. 1. Спосіб дренивання сальникової сумки при гострому деструктивному панкреатиті (патент № 62379).

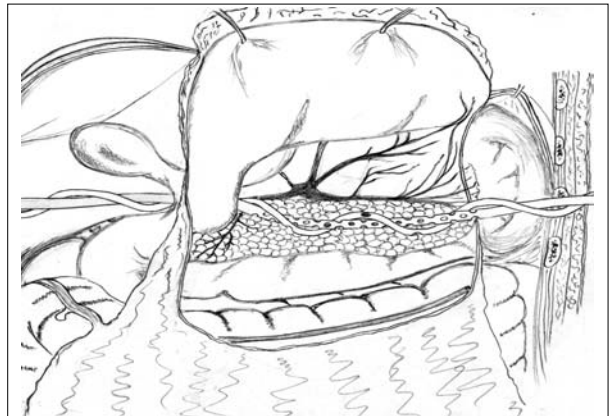


Рис. 2 Спосіб пролонгованого дренивання сальникової сумки при гострому деструктивному панкреатиті (патент № 66934).

Висновки та перспективи подальших досліджень. 1. Клінічний перебіг ГДП в осіб з генетично детермінованими розладами механізмів інтраацинарної інактивації трипсину характеризується інтенсивнішою активізацією панкреатичних ензимів з розвитком швидкого поширеного деструктивного ураження ПЗ та прискореним формуванням гнійно-некротичних ускладнень, що негативно позначається на кінцевих результатах лікування. 2. Комплексне клінічне застосування авторських підходів до лікування ГДП в осіб з генетично детермінованими розладами механізмів інтраацинарної інактива-

ції трипсину дозволяє суттєво покращити кінцеві результати лікування: знизити ризик розвитку поширеного панкреонекрозу, гнійно-некротичних ускладнень та арозивних кровотеч, зменшити кількість повторних хірургічних інвазій, прискорити нормалізацію клініко-лабораторних показників, скоротити тривалість стаціонарного лікування та знизити летальність. 3. Перспективним є подальше вивчення впливу спадкових факторів на характер перебігу ГДП, що дозволить обґрунтувати нові ефективні підходи до його діагностики, прогнозування перебігу та лікування.

Література

1. Максим'юк В.В. Особливості клінічного перебігу гострого деструктивного панкреатиту в осіб з поліморфізмом R122H гена катіонічного трипсिनогену (PRSS1) / В.В.Максим'юк // Бук. мед. вісник. – 2012. – № 1. – С. 63-67.
2. Новиков С.В. Чрескожные малоинвазивные хирургические методики как обязательный компонент комплексного лечения острого отечного панкреатита / С.В.Новиков, В.И.Оноприев, Ф.К.Бекух // Новые инф. технол. в мед., биол., фармакол. и экол.: матер. XIV Междунар. конф. – Ялта-Гурзуф, 2006. – № 3. – С. 242-244.
3. Kereszturi E. Intracellular autoactivation of human cationic trypsinogen mutants causes reduced trypsinogen secretion and acinar cell death / E.Kereszturi, M.Sahin-Toth // J. Biol. Chem. – 2009. – Vol. 284. – P. 33392-33399.
4. Presence of SPINK-1 variant alters the course of chronic pancreatitis / B.Sandhu, P.Vitazka, A.Ferreira-Gonzalez [et al.] // J. of Gastroenterol. and Hepatol. – 2011. – Vol. 26, № 6. – P. 965-969.
5. Sultan M. The Prevalence and Characteristics of Genetic Pancreatitis in Children with Chronic and Recurrent Acute Pancreatitis / M.Sultan, S.Werlin, N.Venkatasubramani // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 36-46.
6. Szmola R. Uncertainties in the classification of human cationic trypsinogen (PRSS1) variants as hereditary pancreatitis-associated mutations / R.Szmola, M.Sahin-Toth // J. Med. Genet. – 2010. – Vol. 47. – P. 348-350.
7. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis / C.Y.Ooi, R.Dorfman, M.Cipolli [et al.] // Gastroenterol. – 2011. – Vol. 140, № 1. – P. 153-161.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ИНТРААЦИНАРНОЙ ИНАКТИВАЦИИ ТРИПСИНА

Резюме. В результате ретроспективного анализа установлены особенности течения острого деструктивного панкреатита у лиц с мутациями R122H гена PRSS1 и S34S гена SPINK I. На основе этого разработаны новые лечебные подходы, что позволило существенно улучшить конечные результаты лечения больных.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, лечение, мутация R122H, мутация N34S.

TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS IN PATIENTS WITH GENETICALLY DETERMINED DISORDERS OF INTRAACINAR INACTIVATION OF TRYPsin

Abstract. As a result of a retrospective analysis the features of the course of acute destructive pancreatitis have been established for persons with mutations of R122H of the gene of PRSS1 and N34S of the gene of SPINK I. On this basis new treatment approaches have been established, that enabled to improve substantially the final of treating such patients.

Key words: acute destructive pancreatitis, treatment, mutation R122H, mutation N34S.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 19.06.2012 р.

Рецензент – д. мед. н. В.В.Власов (Хмельницький)