УДК 616.37-002.1-092-07-085

В.В. Максим'юк

ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА НОВІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ І ЛІКУВАННЯ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Шляхом проведення комплексних порівняльних експериментальних та клінічних досліджень визначено провідні шляхи генералізації панкреатичних ферментів, розкрито нові механізми їх ушкоджуючого впливу, досліджено чинники антипротеазного захисту, доведено роль порушень у системах протеолізу, фібринолізу, цитокінів, процесів пероксидації ліпідів і білків у розвитку та прогресуванні гострого панкреатиту. Досліджено дистрибуції R122H-поліморфізму гена PRSS1 і N34S-поліморфізму гена SPINK у хворих на гострий панкреатит, вивчено особливості його клінічного перебігу в носіїв різних генотипів. Результати досліджень дозволили визначити мутаційні R122H-, H122H- і S34S-генотипи як генетичні предиктори тяжкого перебігу гострого панкреатиту та розвитку його ускладнень. Запропоновано лікувальну тактику, яка передбачає особливості її вибору в осіб із генетично детермінованими розладами внутрішньоацинарної інактивації трипсину й застосування нових методів діагностики, прогнозування та лікування гострого панкреатиту, що дозволило зменшити кількість післяопераційних ускладнень з 31,6 % до 12,5 %, знизити летальність при поширеному панкреонекрозі з 30,0 % до 14,3 %.

Ключові слова: гострий панкреатит, гени, патогенез, діагностика, прогнозування, лікування.

Вступ. Незважаючи на вагомі досягнення у вивченні різних аспектів гострого панкреатиту, питання його діагностики, прогнозування перебігу та лікування і сьогодні не втрачають медичного та соціального значення [4, 7, 8, 10]. Захворюваність на гострий панкреатит (ГП) продовжує зростати і коливається в межах від 10,8 до 13 випадків на 100 тис. населення у рік, що становить 12-20 % від загальної кількості хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини [2, 5, 9]. У 15-25 % випадків перебіг ГП супроводжується розвитком панкреонекрозу, летальність при різних формах якого коливається від 24 % до 92 % і не має тенденції до зниження [1, 3, 4, 6, 8]. Це зумовлює актуальність досліджень, спрямованих на вивчення особливостей механізмів розвитку та прогресування ГП, що дозволить розробити нові ефективні способи діагностики та прогнозування, патогенетично обґрунтовані методи комплексного лікування і профілактики ускладнень.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих на гострий панкреатит шляхом вивчення механізмів його розвитку в експерименті, визначення генетично детермінованих предикторів несприятливого перебігу, напрацювання нових інформативних способів діагностики, вірогідного прогнозування, розробки ефективних методів комплексного лікування та профілактики ускладнень.

Матеріал і методи. Дослідження виконані на кафедрі хірургії Вищого державного медичного закладу України «Буковинський державний медичний університет» у рамках планової комплексної науково-дослідницької роботи «Нові підходи до діагностики і лікування гострого панкреатиту та його ускладнень» (номер державної реєстрації 0111U006497).

Робота носила експериментально-клінічний характер.

Об'єктом експериментальних досліджень стали 133 статевозрілі кролі породи Сірий великан масою від 8 до 10 кг та 50 білих нелінійних статевозрілих щурів масою від 180 до 200 г. Моделювання ГП проводили за розробленою методикою (патент на корисну модель № 66667 UA).

Клінічний матеріал склали 408 хворих на різні форми ГП віком від 18 до 84 років, з яких у 250 (61,3 %) діагностовано гострий набряковий панкреатит, а в 158 (38,7 %) – панкреонекроз, з них у 62 (39,2 %) – вогнищевий неінфікований, у 30 (19,0 %) – вогнищевий інфікований, у 29 (18,4 %) – поширений неінфікований, у 37 (23,4 %) – поширений інфікований. Чоловіків було 187 (43,9 %), жінок – 239 (56,1 %).

Хворих розподілили на дві групи: група порівняння та основна група. До групи порівняння увійшли 196 осіб, лікування яких здійснювалось згідно з діючими стандартами та клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим на ГП. Основну групу склали 212 осіб, у яких застосовували напрацьовані підходи до оптимізації діагностики, прогнозування та комплексного лікування різних форм ГП і його ускладнень.

У роботі використані наступні методи дослідження: клінічні, лабораторні, біохімічні, гістологічні, бактеріологічні, імуноферментний, імуногістохімічний, генетичний, спектрофотометричний, фотолюмінесцентний, інструментальні (рентгенологічний, ультрасонографічний, комп'ютерна томографія, ендоскопічний, лапароскопічний), математичний, статистично-аналітичний [11].

При виконанні роботи дотримувалися загальноприйнятих світових та вітчизняних норм здійснення досліджень у галузі біології та медицини, а саме: положеннями Гельсінської декларації з прав людини, Ванкуверської конвенції про біомедичні дослідження (1979,1994) та інших законодавчих актів, що діють на території України.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що моделювання ГП шляхом перев'язки головної панкреатичної протоки з подальшим уведенням у тканини ПЗ розчину медичної

© В.В. Максим'юк, 2016

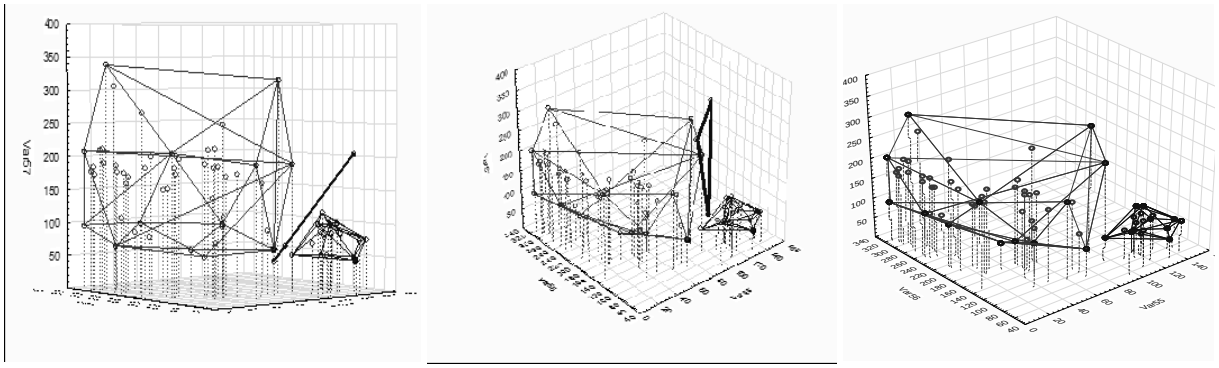


Рис. 1. Розподіл хворих зі сприятливими і мутаційними генотипами методом розділення опуклих оболонок гіперплощиною та їх відокремлення за найбільш інформативними прогностичними критеріями

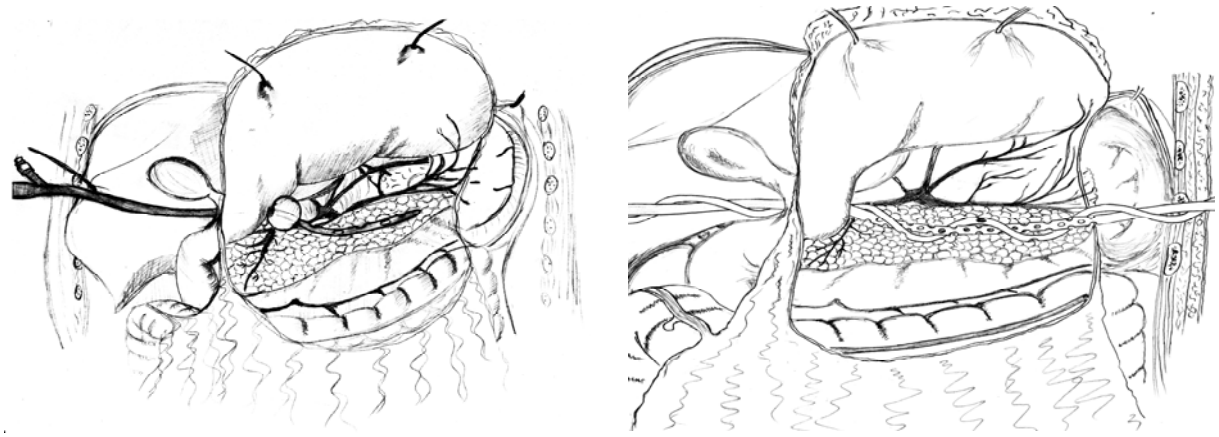
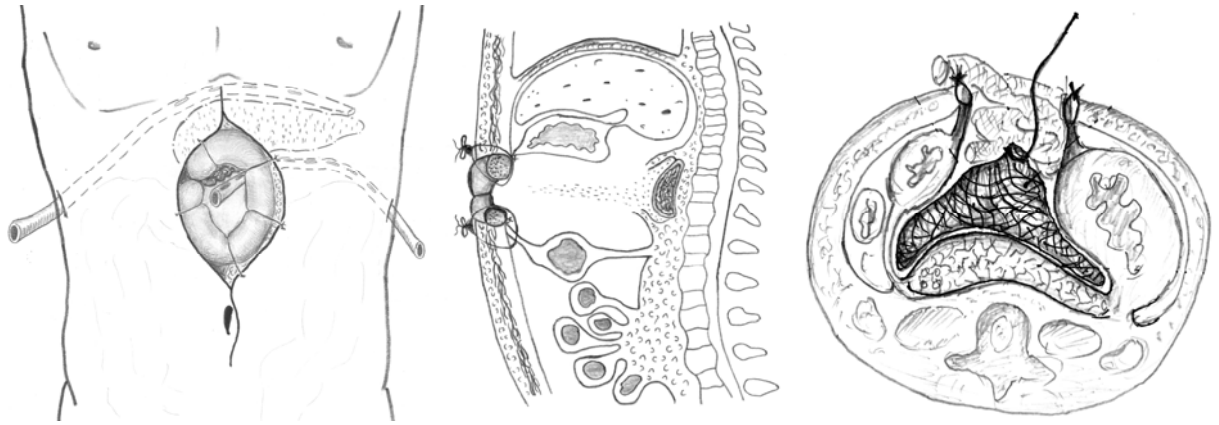


Рис. 2. Схематичне зображення запропонованих способів дренування сальникової сумки у випадку гострого некротичного панкреатиту



а) б)

Рис. 3. Схематичне зображення запропонованих способів оментопанкреатобурсостомії (а) та локальної сорбції (б)

жовчі з трипсином (патент на корисну модель № 66667 UA) забезпечує адекватне відтворення механізмів розвитку та прогресування поширеного панкреонекрозу, його місцевих і системних проявів.

Провідними шляхами транслокації панкреатичних ферментів є венозний (ворітна печінкова і нижня порожниста вени) та лімфатичний – з подальшим їх надходженням у систему верхньої порожнистої вени. Це підтверджується зростанням упродовж перших 72 год розвитку експериментального панкреатиту концентрації трипсину в крові портальної вени на 200,2 % ($p<0,001$), нижньої порожнистої – на 47,7 % ($p<0,001$), верхньої порожнистої – на 138,5 % ($p<0,001$); ліпази – на 339,0 % ($p<0,001$), 184,8 % ($p<0,001$) і 385,3 % ($p<0,001$) відповідно; та α-амілази – на 208,3 % ($p<0,001$), 119,2 % ($p<0,001$) і 207,1 % ($p<0,001$) відповідно.

Розвиток та прогресування експериментального гострого некротичного панкреатиту (ГНП) характеризується ініціацією як місцевих антиферментних чинників, що підтверджується вірогідним зростанням у паренхімі підшлункової залози (ПЗ) концентрації α_2-макроглобуліну (α_2-МГ) (з 5,11±0,17 до 7,47±0,38 г/л, $p<0,001$) та α_1-антитрипсину α_1-АТ – у паренхімі печінки (з 13-3,93±0,55 до 173,31±2,75 мкмоль/л, $p<0,001$) й легень (з 144,68±0,87 до 172,04±2,41 мкмоль/л, $p<0,001$), так і системних механізмів антипротеазного захисту, про що свідчить зростання рівнів

α_2-МГ у крові ворітної печінкової вени (з 1,38±0,10 до 2,16±0,39 г/л, $p<0,05$) та α_1-АТ – у крові нижньої порожнистої вени (з 50,11±1,03 до 81,06±3,14 г/л, $p<0,001$).

Під час експериментального некротичного панкреатиту впродовж перших 24 год спостерігається зростання фібринолітичної активності панкреатичної паренхіми на 21,4 % ($p<0,05$), що перешкоджає відмежуванню вогнища її первинної альтерації та є одним із провідних механізмів поширення патологічного процесу. У подальшому виявляється істотне зниження активності тканинного фібринолізу на 51,6 % ($p<0,01$) з розвитком гіперкоагуляції, ішемії та локального тромбоутворення у тканинах, що сприяє поглибленню їх некротичного ураження.

Упродовж перших п'яти діб розвитку гострого некротичного панкреатиту в експерименті спостерігається підвищення активності процесів пероксидації ліпідів та білків, яке проявляється зростанням концентрації малонового альдегіду в плазмі крові на 252-,3 % ($p<0,001$) та окиснювальної модифікації білків у панкреатоцитах на 351,0 % ($p<0,001$), гепатоцитах – на 164,8 % ($p<0,001$), альвеолоцитах – на 144,7 % ($p<0,001$) та ендотеліоцитах – на 180,6 % ($p<0,001$), що є одним із провідних механізмів їх ураження.

В обстежених хворих на гострий панкреатит частіше трапляється носійство сприятливого R-алеля R122H-поліморфізму гена катіонічного трипсиногену – PRSS1 (RR- і RH-генотип – 27,27 % та 64,77 % осіб відповідно) при меншій кількості патологічних HH-гомозигот (7,96 % осіб). У разі наявності в пацієнтів несприятливого H-алеля R122H-поліморфізму гена PRSS1 імовірність тяжкого клінічного перебігу ГП з розвитком поширеного панкреонекрозу вірогідно вища, ніж у хворих зі сприятливим R122R-генотипом (55,0 % осіб проти 17,9 % осіб, $\chi^2 = 9,274$, $p<0,01$). У таких хворих значно частіше виникають панкреатогенні абсцеси черевної порожнини – (48,3 % проти 21,4 % осіб, $\chi^2 = 4,250$, $p<0,05$) та поширений перитоніт (38,3 % проти 7,15 % осіб, $\chi^2 = 7,663$, $p<0,01$), що дає підстави визначити мутаційні R122H- та H122H-генотип як кандидатні спадкові фактори тяжкого перебігу гострого панкреатиту та розвитку його ускладнень.

У хворих на гострий панкреатит частіше трапляється носійство сприятливого N-алеля N34S-поліморфізму гена секреторного панкреатичного інгібітору трипсину – SPINK1 (NN-генотип – 42,05% та NS-генотип – 54,55 %), при меншій кількості патологічних SS-гомозигот (3,40 %). У випадку наявності в пацієнтів S34S-поліморфізму гена SPINK1 ймовірність важкого клінічного перебігу ГП із розвитком поширеного панкреонекрозу вірогідно вища, ніж у хворих зі сприятливими N34N- та N34S-генотипом (100 % проти 21,7 % осіб, $\chi^2 = 5,741$, $p<0,05$), що дозволяє визначити мутаційний S34S-генотип як генетичний предиктор несприятливого перебігу гострого панкреатиту.

Основні положення роботи науково обґрунтовують доцільність та ефективність напрацьованих алгоритмів вибору лікувальної тактики, методів діагностики, прогнозування перебігу, лікування та профілактики ускладнень ГП. У результаті наукових досліджень створено та запроваджено в практичну діяльність органів охорони здоров'я: методи спектрофотометричної та люмінісцентної діагностики різних форм ГП (патенти на корисну модель № 62667 UA, № 62380 UA, № 66933 UA, № 75924 UA); способи прогнозування перебігу ГП, які передбачають оцінку впливу на розвиток захворювання кандидатних спадкових чинників (патенти на корисну модель № 68121 UA, бюл. № 5, № 68811 UA); експертні медичні системи прогнозування тяжкості клінічного перебігу ГП та розвитку його ускладнень (рис. 1); способи локального та регіонарного підведення введення лікарських середників (патенти на корисну модель № 62364 UA, № 66673 UA, № 95814 UA); методики пролонгованого дренування сальникової сумки (патенти на корисну модель № 24832 UA; № 62379 UA; № 66934 UA) (рис. 2); методика пролонгованої санації очеревинної порожнини (патент на корисну модель № 94494 UA); способи марсупіалізації сальникової сумки (патент на корисну модель № 28280 UA) та оментопанкреатобурсосорбції у разі ГНП (патент на корисну модель № 30930 UA), тотальної пролонгованої перитонеосорбції (патент на корисну модель № 66654 UA) та тимчасового закриття операційної рани під час поширеного інфікованого панкреатогенного перитоніту (патент на корисну модель № 69250 UA) (рис. 3); алгоритми вибору лікувальної тактики залежно від патоморфологічної форми ГП, тяжкості його перебігу й характеру ускладнень, дистрибуцій R122H-поліморфізму гена PRSS1 та N34S-поліморфізму гена SPINK1.

Результати роботи впроваджено в практику наукових досліджень та навчальний процес кафедр хірургічного профілю ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»; кафедри хірургії Івано-Франківського національного медичного університету; кафедр оптики і спектроскопії та системного аналізу і страхової та фінансової математики Чернівецького національного університету імені Ю. Федьковича, а також у клінічну практику лікувальних установ міст Чернівців, Івано-Франківська, Тернополя, Хмельницького, центральних районних лікарень Чернівецької, Івано-Франківської, Львівської та Кіровоградської областей.

Висновок

Науково обґрунтована тактика лікування хворих на гострий панкреатит дозволила знизити частоту виникнення панкреатичних нориць та арозивних кровотеч на 25,7 % та 31,0 % відповідно, зменшити кількість післяопераційних ускладнень з 31,6 % до 12,5 %, скоротити тривалість стаціонарного лікування хворих на вогнищевий панкреонекроз на вісім ліжко-днів, знизити летальність при поширеному панкреонекрозі з 30,0 % до 14,3 %.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є подальше широке клінічне впровадження напрацьованих способів діагностики, прогнозування перебігу та комплексного лікування

різних форм гострого панкреатиту, що дозволить покращати результати лікування таких хворих.

Література

1. Андрющенко В.П. Принцип етапності в хірургічному лікуванні гострого панкреатиту та його ускладнень із застосуванням мініінвазійних та традиційних операційних технологій / В.П. Андрющенко, Л.М. Когут, Д.В. Андрющенко // Харків. хірург. школа. – 2013. – № 2. – С. 64-66.
2. Годлевський А.І. Оптимізація лікувально-діагностичних та тактичних принципів курації гострого панкреатиту біліарної етіології у хворих з цукровим діабетом / А.І. Годлевський, С.І. Саволюк, Я.В. Томашевський // Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. – 2014. – Т. 18, Ч. 2. – С. 210-214.
3. Місце термінової ендоскопічної папілосфінктеротомії у комплексному лікуванні гострого панкреатиту та його ускладнень / В.В. Петрушенко, Я.М. Пашинський, В.С. Собко [та ін.] // Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. – 2014. – Т. 18, Ч. 2. – С. 181-183.
4. Факторы риска летального исхода при панкреонекрозе / Э.И. Романов, П.С. Зубеев, М.К. Рыжов [та ін.] // Вестн. хирур. им. И.И. Грекова. – 2014. – Т. 173, № 4. – С. 39-42.
5. Шапринський В.О. Етапний підхід до вибору антибактеріальної терапії в лікуванні перитоніту / В.О. Шапринський, М.С. Комаровський // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 68-70.
6. Ashley S.W. The management of pancreatic necrosis continues to evolve, and this has been accompanied by significant improvements in outcomes. Foreword / S.W. Ashley // Curr. Probl. Surg. – 2014. – Vol. 51, № 9. – P. 369.
7. Management of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis patients with early continuous veno-venous hemofiltration / J. Xu, X. Tian, C. Zhang [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2013. – Vol. 60, № 127. – P. 1749-1752.
8. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis / M.S. Petrov, S. Shanbhag, M. Chakraborty [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – P. 813-820.
9. Treatment options for acute pancreatitis / J. Bakker, Y. Issa, H.C. van Santvoort [et al.] // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – Vol. 11. – P. 462-469.
10. Waele D. Acute pancreatitis / D. Waele, J. Jan // Current Opinion in Critical Care. – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 189-195.
11. Максим'юк В.В. Гострий панкреатит: патогенетичні механізми розвитку та нові підходи до діагностики, прогнозування перебігу і лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. д-ра мед. наук: 14.01.03 «Хірургія» / Максим'юк Віталій Васильович; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – Вінниця, 2006. – 38 с.

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЮ

В.В. Максимьюк

Резюме. Путем комплексных сравнительных экспериментальных и клинических исследований определены ведущие пути генерализации панкреатических ферментов, раскрыты новые механизмы их повреждающего воздействия, выделены новые факторы антипротеазной защиты, доказана роль нарушений в системах протеолиза, фибринолиза, цитокинов, процессов пероксидации липидов и белков в развитии и прогрессировании острого панкреатита. Исследованы R122H-полиморфизм гена PRSS1 и N34S-полиморфизм гена SPINK у больных острым панкреатитом, изучены особенности его клинического течения у носителей разных генотипов. Результаты исследований позволили определить мутационные R122H-, H122H- и S34S-генотип в качестве генетических предикторов тяжелого течения заболевания и развития его осложнений. Разработана лечебная тактика, которая предусматривает особенности ее выбора у лиц с генетически детерминированными расстройствами внутриацинарной инактивации трипсина и применение новых методов диагностики, прогнозирования и лечения острого панкреатита, что позволило уменьшить количество послеоперационных осложнений с 31,6 % до 12,5 %, снизить летальность при распространенном панкреонекрозе с 30,0 % до 14,3 %.

Ключевые слова: острый панкреатит, гены, патогенез, диагностика, прогнозирование, лечение.

ACUTE PANCREATITIS: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND NEW APPROACHES TO DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT

V.V. Maksymiuk

Abstract. Using comprehensive comparative experimental and clinical research we determined the main ways of systemic spread of pancreatic enzyme, discovered new mechanism of their damaging effect has, isolated new factors of anti-protease defence, proved the role of disturbances in the system of proteolysis, fibrinolysis, cytokinogenesis, process of peroxide oxidation of lipids and proteins during development and progression of acute pancreatitis. We studied the distribution of R122N-gene polymorphism and PRSS1 N34S-gene polymorphism SPINK in patients with acute pancreatitis, studied the features of its clinical course in carriers of different genotypes. The research results allowed to determine the mutational R122H-, H122H- and S34S-genotype as genetic predictors of severe course of acute pancreatitis and its complications. We suggested a treatment policy, which provides the features of its choice in patients with genetically determined disorders of intraacinal trypsin inactivation and application of new methods of diagnosis, prognosis and treatment of acute pancreatitis, which has reduced the number of postoperative complications from 31,6 % to 12,5 %, lowered mortality of advanced pancreatic necrosis from 30,0 % to 14,3 %.

Key words: acute pancreatitis, gene, pathogenesis, diagnosis, prognosis, management.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Р.І. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 2 (78). – P. 81-84

Надійшла до редакції 04.02.2016 року

© В.В. Максим'юк, 2016