

На правах рукописи

Богомолв Алексей Юрьевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ОСЛОЖНЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО
ПАНКРЕАТИТА**

14.01.17 - Хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань - 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Натальский Александр Анатольевич**

Официальные оппоненты:

Власов Алексей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии

Мухин Алексей Станиславович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургии ФДПО

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

О.Д. Песков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В современном мире проблема хронического панкреатита (ХП) приобретает всё большую актуальность и значимость в общей структуре хирургической патологии.

Хронический панкреатит – хроническое заболевание поджелудочной железы с длительным характером течения, неуклонным прогрессирующим, с морфологической перестройкой паренхимы поджелудочной железы (ПЖ) и ее протоков (Бордин, Д.С. с соавт., 2017; Ивашкин В.Т. с соавт., 1990). На сегодняшний день ХП является социально значимым заболеванием, отмечается омоложение заболевания, рост распространенности преимущественно среди лиц трудоспособного возраста, что является причиной длительных сроков нетрудоспособности или инвалидизации.

По данным статистических сборников Минздрава России и отчета хирургической службы центра хирургии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы, в Российской Федерации и в Рязанской области отмечается ежегодный рост заболеваемости панкреатитом, на высоком уровне остается хирургическая активность, наметилась тенденция к увеличению процентного отношения малоинвазивных хирургических вмешательств.

ХП определяется как мультифакториальное и полипатогенетическое заболевание. Совокупность внешних и внутренних, в том числе генетических, факторов определяет вероятность развития ХП в течение жизни человека и тяжесть характера течения (A. Schneider et al, 2017).

Своевременная диагностика, ранее выявление ХП и прогнозирование характера его течения позволят выполнять радикальное хирургическое вмешательство в оптимальные сроки у пациентов без декомпенсации сопутствующей соматической патологии и осложнений ХП.

Выявление генетической предрасположенности позволит предотвращать клиническую манифестацию осложненных форм ХП (Weiss FU et al, 2018; Derikx MN et al, 2015) и, возможно, выработать новые комплексные подходы к

диагностике, профилактике и своевременному выявлению показаний к хирургическому лечению ХП.

Цель исследования

Улучшение методов диагностики осложненных клинических форм хронического панкреатита путем оценки клинического значения полиморфизмов генов катионического трипсиногена (PRSS1), панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK1), трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR), алькогольдегидрогеназы (ADH) у больных осложненными и неосложненными клиническими формами хронического панкреатита.

Задачи исследования

- 1) Изучить распространенность хронического панкреатита в Рязанской области.
- 2) Провести анализ клинических проявлений (возраст манифестации, частота осложнений, тяжесть течения) у больных с хроническим панкреатитом.
- 3) Изучить полиморфизм генов у пациентов с осложненными и неосложненными формами ХП, дать сравнительную характеристику изученных полиморфизмов.
- 4) Уточнить прогностические признаки развития хронического панкреатита.
- 5) Уточнить показания к хирургическому лечению пациентов с хроническим панкреатитом с учетом результатов генотипирования.

Научная новизна работы

Впервые:

- изучены распространенность и закономерности развития хронического панкреатита в Рязанской области;

- в рамках одномоментного исследования выполнен комплексный генетический скрининг пациентов с хроническим панкреатитом. Впервые определена и статистически обработана частота носительства полиморфизмов в генах муковисцидоза–1 (CFTR–1), муковисцидоза–2 CFTR–2, панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK 1, катионного трипсиногена PRSS1,

алкогольдегидрогеназы при различных клинических формах хронического панкреатита у пациентов старше 18 лет в российской популяции;

- изучены особенности течения ХП, особенности хирургического лечения, прогноза, возможные сочетанные факторы риска у больных с наличием указанных полиморфизмов.

Теоретическая значимость работы

Полученные результаты позволяют по-новому взглянуть на роль генетических факторов – полиморфизмов генов муковисцидоза–1 CFTR–1, муковисцидоза–2 CFTR–2, панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK 1, катионного трипсиногена PRSS1, алкогольдегидрогеназы в формировании хронического панкреатита, особенностях его клинического течения, в развитии осложненных клинических форм. Полученные данные могут послужить основой для проведения дальнейших научных исследований, направленных на изучение генетических факторов риска заболеваемости хроническим панкреатитом.

Практическая значимость работы

У больных ХП, которым показано либо проведено хирургическое лечение, достоверно чаще встречается мутация гена ADH и гена катионического трипсиногена PRSS1 по сравнению со здоровыми представителями популяции, определяя более высокий риск структурной перестройки паренхимы поджелудочной железы, а также более высокий риск осложненных клинических форм хронического панкреатита.

Наличие указанных полиморфизмов является неблагоприятным прогностическим фактором ответа на проводимое лечение.

Широкая встречаемость полиморфизма гена ADH при нарастающей распространенности и доступности генетических методов исследования позволит выявлять пациентов с ХП, характеризующихся высоким риском развития осложнений и менее благоприятным прогнозом течения заболевания.

Проведенное исследование позволит своевременно выполнять резекционные вмешательства на головке поджелудочной железы.

Степень достоверности результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов исследования основывается на глубоком анализе отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, достаточном объёме исследуемой выборки пациентов, строгом соблюдении правил проведения применяемых методик и точной обработке полученных результатов с применением современных методов статистической обработки данных. Достоверность первичной документации исследования подтверждена их экспертной оценкой.

Положения, выносимые на защиту

1. Отмечается рост распространенности осложненных клинических форм хронического панкреатита в России и Рязанской области.
2. Для осложненных клинических форм характерно омоложение контингента пациентов.
3. Течение осложненных клинических форм хронического панкреатита имеет генетическую предрасположенность.
4. Течение хронического панкреатита можно прогнозировать с помощью определения полиморфизма гена алкогольдегидрогеназы (*ADH1B*2*)
5. Изучение генотипов пациентов позволяет оптимизировать и индивидуализировать хирургическое лечение хронического панкреатита.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу 1,2,3-го хирургических отделений ГБУ РО ГК БСМП г. Рязани. Результаты работы включены в педагогическую практику кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и используются профессорско–преподавательским составом кафедры на лекциях, занятиях, семинарах со студентами V–VI курсов лечебного факультета, клиническими ординаторами и аспирантами кафедры, указаны в методических рекомендациях.

Апробация работы

Результаты работы докладывались и обсуждались на Международном научном форуме «Неделя науки-2018» (Ставрополь, 2018), Всероссийской научно-практической конференции хирургов, посвященной 90-летию профессора Анатолия Леоновича Гуци (Рязань, 2019), XXII Съезде Общества эндоскопической хирургии России (Москва, 2019), на региональных заседаниях общества хирургов г. Рязани (Рязань, 2018); межкафедральном совещании кафедр госпитальной хирургии, факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии, онкологии с курсом лучевой диагностики ФДПО, общей хирургии. Получен патент РФ на полезную модель № 2665972. Зарегистрировано рационализаторское предложение № 1604 от 13.09.2019.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах печатного текста, включает в себя оглавление, введение, обзор литературы, материалов и методов, полученных эпидемиологических, клинико-лабораторных, генотипических результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, состоящего из 54 отечественных и 93 иностранных источников, 1 приложения, проиллюстрирована 22 рисунками и 34 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнялось на клинической базе 1, 2, 3 хирургических отделений ГБУ РО ГКБСМП г. Рязани, Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей в 2014–2019 гг. Проведено клиническое исследование с контролем, одновременно выполнялось определение генотипа и на 1–е и 10–е сутки контроль лабораторных показателей, обследовано 108 больных обоих полов в возрасте от 25 до 65 лет: 38 больных, которые перенесли хирургическое лечение осложненного ХП; 20 неоперированных больных с осложненным хроническим панкреатитом; 50 пациентов с неосложненным ХП.

Пациенты проживали в г. Рязани и Рязанской области.

Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2008 года, Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика – Good Clinical Practice (GCP) ГОСТ Р 52379–2005». На проведение исследования получено одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России от 2013 года.

Критерии включения были следующие: возраст от 18 до 80 лет; признаки хронического панкреатита («определенный» или «вероятный» ХП по классификации M-ANNHEIM), наличие структурных изменений паренхимы ПЖ согласно Кембриджской классификации; возможность забора венозной крови с целью определения полиморфизмов генов; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты не включались в исследование при наличии следующих критериев: приступ, рецидив острого панкреатита, признаки панкреонекроза; острые заболевания желчного пузыря и желчевыводящих протоков, требующие оказания хирургического пособия (острый холецистит, холедохолитиаз); гастринома ПЖ (с-м Золлингера–Эллисона); хронический ишемический адбоминальный синдром; цирроз печени в независимости от причин и уровня компенсации; хроническая диарея, не связанная с ХП; декомпенсированные сопутствующие соматические заболевания (сахарный диабет, сердечно–сосудистые заболевания, хроническая болезни почек и др.); любые злокачественные новообразования (ЗНО) органов пищеварения и других локализаций, проведение химиотерапии или лучевой терапии в анамнезе; сахарный диабет 1 типа; наличие информации об участии пациента на текущий момент в каких–либо клинических исследованиях.

Всего в исследование было включено 108 пациентов. Сформированы 2 группы пациентов: основная, в которую вошли 58 пациентов с осложненными

клиническими формами ХП, которым выполнена или предполагается выполнить резекционное вмешательство на ПЖ; под осложненными клиническими формами понимали хронический абдоминальный болевой синдром, синдром портальной гипертензии, синдром механической желтухи, дуоденостаз; и контрольная группа, включавшая в себя 50 пациентов с ХП рецидивирующего течения, не сопровождавшегося формированием вышеуказанных осложнений. Под резекционными вмешательствами понимали резекции ПЖ по Frey, Veger, в том числе в Бернской модификации. Все пациенты были обследованы согласно стандартам обследования при ХП. Половозрастной состав групп представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Возрастная и гендерная характеристика пациентов

Параметры	1–я группа	2–я группа	Всего
Число пациентов, n	58	50	108
Число мужчин n (%)	49 (84,5%)	39 (78,0%)	88 (81,5%)
Число женщин n (%)	9 (15,5%)	11 (22,0%)	20 (18,5%)
Возраст (M±σ), лет	44,7±5,09	45,4±3,21	44,6±2,47

Кроме того пациенты группы 1 (основной) были разделены на 2 подгруппы: 1А - пациенты, которым уже выполнено резекционное вмешательство, и 1Б - пациенты, которым показано выполнение радикального хирургического лечения, но оно не выполнено на момент исследования по различным причинам: пациенты проходят предоперационную подготовку и коррекцию терапии осложнений и сопутствующих заболеваний, отказались от хирургического вмешательства по личным причинам.

Кроме выполнения лабораторно-инструментальных методов, включенных в стандарт обследования пациентов с ХП, выполнялось определение полиморфизмов генов.

Образцы, используемые для проведения генетического типирования, были получены из периферической венозной цельной крови. Забор материала

осуществляли с использованием вакуумных пробирок с нанесённым на стенки антикоагулянтом ЭДТА–КЗ.

Выделение ДНК для анализа из лейкоцитов цельной крови происходило с помощью реагента «ДНК–экспресс–кровь» отечественного производства (ООО НПФ «Литех», г. Москва). Затем проводилась аллель–специфичная ПЦР с последующим разделением продуктов амплификации с помощью электрофореза.

С образцом выделенной ДНК выполняли две параллельные реакции амплификации – по одной с каждой парой аллель–специфичных праймеров. Для разделения продуктов реакции амплификации использовался 3% агарозный гель.

Для визуализации результатов электрофореза в качестве красителя использовали 1% раствор бромистого этидия. Применялось УФ – излучение с длиной волны 310 нм с целью визуализации фрагментов ДНК. Результаты анализа флуоресцентного сигнала для каждого из образцов позволяют дать ответ о наличии или отсутствии каждого аллеля в гетеро– или гомозиготной форме. Определение полиморфизмов проводилось на базе Центральной Научно–Исследовательской Лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

При проведении реакции амплификации в УФ–спектре определяется свечение одного или нескольких участков.

Для исследования определялись следующие полиморфизмы:

- мутации в гене катионного трипсिनогена PRSS1 (Arg122His);
- мутации в гене панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK1 (Asn34Ser);
- мутации в гене муковисцидоза–1 CFTR (Phe508Del);
- мутации в гене муковисцидоза–2 CFTR (Gly542Ter);
- мутации в гене алкогольдегидрогеназы (ADH1B Arg47His) (ADH2*1/ADH2*2).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016, StatSoft Statistica 10 на персональном компьютере в среде операционной системы Microsoft Windows 10. Для каждого пациента велась подробная запись клинических и инструментально–лабораторных данных. Для описания признаков с нормальным распределением, использовались среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m) с учётом 95% доверительного интервала, запись результатов дана в виде $M \pm m$.

Для сравнения двух групп пациентов с нормальным распределением применялся t–критерия Стьюдента, для отличающихся от нормального – U–критерия Манна–Уитни.

Для сравнения относительных показателей качественных признаков (частот и долей) между двумя независимыми группами использовался критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для количественной оценки зависимости вероятности исхода от наличия фактора применён показатель отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом.

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Выполнен анализ распространенности ХП на примере РФ и Рязанской области по данным статистических сборников, результаты отражены в таблице 2.

Таблица 2 – Распространенность заболеваний поджелудочной железы в РФ и Рязанской области

	Абсолютные числа				На 100000 взрослого населения			
	2014	2015	2016	2017	2014	2015	2016	2017
РФ	1210118	1233399	1272127	1302237	1026,3	1046,1	1083,8	1110,8
Ряз.обл.	3343	3392	3814	4201	352,3	357,4	407,0	450,0

Таким образом, отмечается ежегодный рост заболеваемости панкреатитом, как в абсолютных числах (на 7,61% в РФ и 25,67% по Рязанской области), так и в пересчете на 100 тысяч населения (8,23% в РФ и 27,73% по

Рязанской области).

Хирургическая активность в отношении ХП, а также его осложнений, остается на достаточно высоком уровне на протяжении последних лет (по данным центра хирургии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы г. Рязань) (таблица 3).

Таблица 3 – Хирургическая активность в лечении хронического панкреатита (по данным центра хирургии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы г. Рязань)

Вид операции	2014	2015	2016	2017	2018
Операция С. Frey	14	20	12	16	10
Операция Beger	4	10	8	16	8
Трансдуоденальная папиллэктомия	2	-	-	-	-
Продольный панкреатоеюноанастомоз (ППЕА)	3	-	-	-	-
Цистоеюноанастомоз	2	1	1	4	8
Прочие миниинвазивные, открытые дренирующие операции	110	114	78	65	78
Всего	135	145	99	101	104

Все пациенты были опрошены на предмет манифестации (появления первых признаков заболевания), данные отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Средний возраст манифестации ХП и средняя длительность заболевания

Клинические критерии	Средние значения в группах пациентов (M±m)		t-критерия Стьюдента
	Группа 1 (n=58)	Группа 2 (n=50)	
Длительность анамнеза	4,4±1,9	5,9±1,8	0,57 (p=0,57)
Средний возраст манифестации ХП	39,1±2,3	38,4±1,1	0,27 (p=0,78)

Таким образом, длительность анамнеза у пациентов первой и второй групп не имеет статистически достоверных различий, как и средний возраст манифестации ХП. Следует отметить, что пациенты обеих групп имели средний возраст манифестации в трудоспособном возрасте, что с учетом низкого качества жизни, определенного при помощи специфического опросника GSRs, приводило к временной, а в ряде случаев к стойкой, нетрудоспособности.

При опросе все пациенты предъявляли жалобы на боли в животе различной локализации и интенсивности.

Среди пациентов первой группы наиболее частым был вариант опоясывающих болей (n=29 (50,0%)), следующим по встречаемости являлись боли в эпигастрии (n=18 (31%)), левом подреберье (n=6 (10,4%)) и нелокализованные боли (n=5 (8,6%)).

Среди пациентов второй группы наиболее распространенным так же являлся опоясывающий характер боли (n=24 (48,0%)), затем в эпигастрии (n=15 (30,0%)), нелокализованные боли (n=7 (14,0%)) и левом подреберье (n=4 (8,0%)). Достоверных различий в локализации болевого синдрома выявлено не было. Для оценки интенсивности боли использовался общепринятый метод диагностики болевого синдрома: визуально–аналоговая шкала (ВАШ).

Среди пациентов первой группы была проведена оценка качества жизни с помощью современного специализированного на органах пищеварения опросника GSRs, с помощью которого было выявлено существенно более высокое качество жизни у пациентов, перенесших резекционное вмешательство на ПЖ, по сравнению с неоперированными пациентами, по всем шкалам оценки, кроме диарейного синдрома, что обусловлена более активной перистальтикой кишечника после формирования панкреатоеюноанастомоза, особенно в первый год после операции.

Также был проведен анализ данных, полученных при инструментально–лабораторных методах исследования: в общем анализе крови и мочи наиболее репрезентативными оказались пациенты группы 1Б, по данным биохимического

анализа достоверным оказалось снижение уровня амилазы в группе 2, превышение норм активности практически всех ферментов в группе 2 с тенденцией к их снижению с течением времени, что обусловлено стиханием острого воспалительного процесса при обострении ХП по типу острого панкреатита (ОП).

При сравнении данных ультразвуковой и МРТ–картин для пациентов первой группы отмечается стойкое увеличение размеров ПЖ, неравномерность эхогенности её паренхимы и значительное неоднородное расширение протоковой системы, что объясняется стойкими структурными перестройками паренхимы, развитием фиброза, склероза и кальцификацией. Во второй группе преобладает нечеткость, размытость контуров ПЖ, что скорее говорит о воспалительном отеке паренхимы.

На основании полученных клинико-лабораторных данных пациенты различных групп были распределены в соответствии с клинической классификацией по Бухлер (2009) (таблица 5), пациенты 1 группы (обеих подгрупп) оказались в типе С3, пациенты 2 группы (без манифестировавших осложненных клинических форм) распределились по всем типам, преимущественно тип А.

Следует также отметить, что пациенты с сахарным диабетом 1 типа в исследование не входили согласно критериям невключения.

Таблица 5 – Распределение пациентов согласно классификации Бухлера

Тип хронического панкреатита	Группа 1А (n=30)	Группа 2Б (n=28)	Группа 2 (n=50)
А	0 (0%)	0 (0%)	27 (54%)
В	0 (0%)	0 (0%)	6 (12%)
С	30 (100%)	28 (100%)	17 (34%)
С1	0 (0%)	0 (0%)	5 (10%)
С2	0 (0%)	0 (0%)	12 (24%)
С3	30 (100%)	28 (100%)	0 (0%)

Всем пациентам было выполнено определение полиморфизмов вышеуказанных генов. Результаты выполненного генотипирования отражены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты анализа частоты встречаемости полиморфизмов генов катионического трипсиногена PRSS1 (R122H), панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK1 (N34S), трансмембранного регулятора кистозного фиброза CFTR1 (del508), трансмембранного регулятора кистозного фиброза CFTR2 (Gly542Ter), алкогольдегидрогеназы ADH (ADH1B*2)

	Группа 1, N	Группа 2, N	F– критерий, P	Критерий χ^2 , P	Коэффициент сопряженност и Пирсона (C)	OR, P
PRSS1 (R122H)						
Гетерозигота	7 (12,1%)	0 (0%)	0,014 p<0,05	6,453 p=0,012*	0,237	—**
Гомозигота	51(87,9%)	50 (100%)				
SPINK1 (N34S)						
Гетерозигота	4 (6,9%)	2 (4,2%)	0,425 p>0,05	0,873 p=0,351	0,09	0,444 (0,078 до 2,536) CI 95%
Гомозигота	54 (93,1%)	48 (96,0%)				
CFTR1 (del508)						
Гетерозигота	4 (6,9%)	2 (4,2%)	0,425 p>0,05	0,873 p=0,351	0,09	0,444 (0,078 до 2,536) CI 95%
Гомозигота	54 (93,1%)	48 (96,0%)				
CFTR2 (Gly542Ter)						
Гетерозигота	0 (0%)	0 (0%)	1,0 p>0,05	– p=1		—**
Гомозигота	58 (100%)	50 (100%)				
ADH (ADH1B*2)						
Гетерозигота	21 (36,2%)	3 (6,0%)	0,00015 p<0,05	14,176 p=0,001*	0,341	8,892 (2,462 до 32,114) CI 95%
Гомозигота	37 (63,8%)	47 (94,0%)				

*– значение статистически достоверно (p<0,05)

**– расчет отношения шансов невозможен, т.к. одно из значений равно 0

Для гена ADH получены достоверные значения критерия Фишера и Пирсона и наибольшее среди всех других значение отношения шансов OR, что говорит о положительной корреляционной связи между наличием такого полиморфизма и риском развития ХП.

Полиморфизма гена катионического трипсиногена PRSS1 и гена муковисцидоза-2 CFTR2 выявлено не было, предсказательная ценность указанных полиморфизмов является несущественной. Для полиморфизма гена муковисцидоза-1 CFTR1 выявленные различия хоть и имеют значение отношения шансов 0,444 входящее в доверительный интервал, но не являются статистически достоверными. Достоверными оказались результаты исследования полиморфизмов генов панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK1 и алкогольдегидрогеназы ADH, при этом отношение шансов для ADH оказалось максимальным. Указанные полиморфизмы с высокой степенью достоверности могут быть использованы в комплексной диагностике хронического панкреатита и прогнозирования развития его осложненных клинических форм. Следует так же отметить большую степень совпадения полученных результатов с информацией, встречающейся в литературе стран азиатского региона.

У 45 (77,6%) пациентов 1 группы отмечалось наличие ретенционных и постнекротических кист в паренхиме поджелудочной железы. Поскольку из данных литературы известно, что нарушение структуры и функции некоторых белков и ферментов могут приводить к аутолизу паренхимы и формированию кист, нами была исследована возможная связь между полиморфизмами генов и риском развития кистозной формы ХП. Полученные результаты отражены в таблице 7.

Таблица 7 – Полиморфизм генов у пациентов с кистозной и не кистозной формами ХП

Полиморфизм гена	Кистозная форма (n=45)	Некистозная форма (n=13)	Критерий χ^2	Критерий Фишера	OR, отношение шансов
SPINK1	3 (6,7%)	1 (7,7%)	0,017 p=0,898	1 p>0,05	1,2 CI 0,082–9,009
PRSS1	5 (11,1%)	2 (15,4%)	0,174 p=0,667	0,6478 p>0,05	0,688 CI 0,117–4,038
CTFR–1	3 (6,7%)	1 (7,7%)	0,017 p=0,898	1 p>0,05	1,2 CI 0,082–9,009
CTFR–2	0 (0%)	0 (0%)	**	1 p>0,05	**
ADH*	20 (44,4%)	1 (7,7%)	5,898 p=0,016	0,02056 p<0,05	9,6 CI 1,149– 80,226

*– значение статистически достоверно

**–расчет значения невозможен

По данным, представленным в таблице, можно понять, что статистически достоверная связь между полиморфизмом гена и риском развития кистозной формы ХП существует только для ADH, для полиморфизмов SPINK1 и CTFR–1 отношение шансов превышает единицу и находится в доверительном интервале, но различия не являются достоверными. Таким образом, наличие у пациента полиморфизма гена алкогольдегидрогеназы увеличивает риск развития кистозной формы поражения паренхимы ПЖ.

Таким образом, место определения полиморфизмов в комплексной диагностике хронического панкреатита указано на рисунке 1 (на основании алгоритма диагностики ХП из клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита под редакцией Ивашкина В.Т., 2013); зарегистрировано рационализаторское предложение № 1604 от 13.09.2019. «Способ прогнозирования осложненных клинических форм хронического панкреатита».

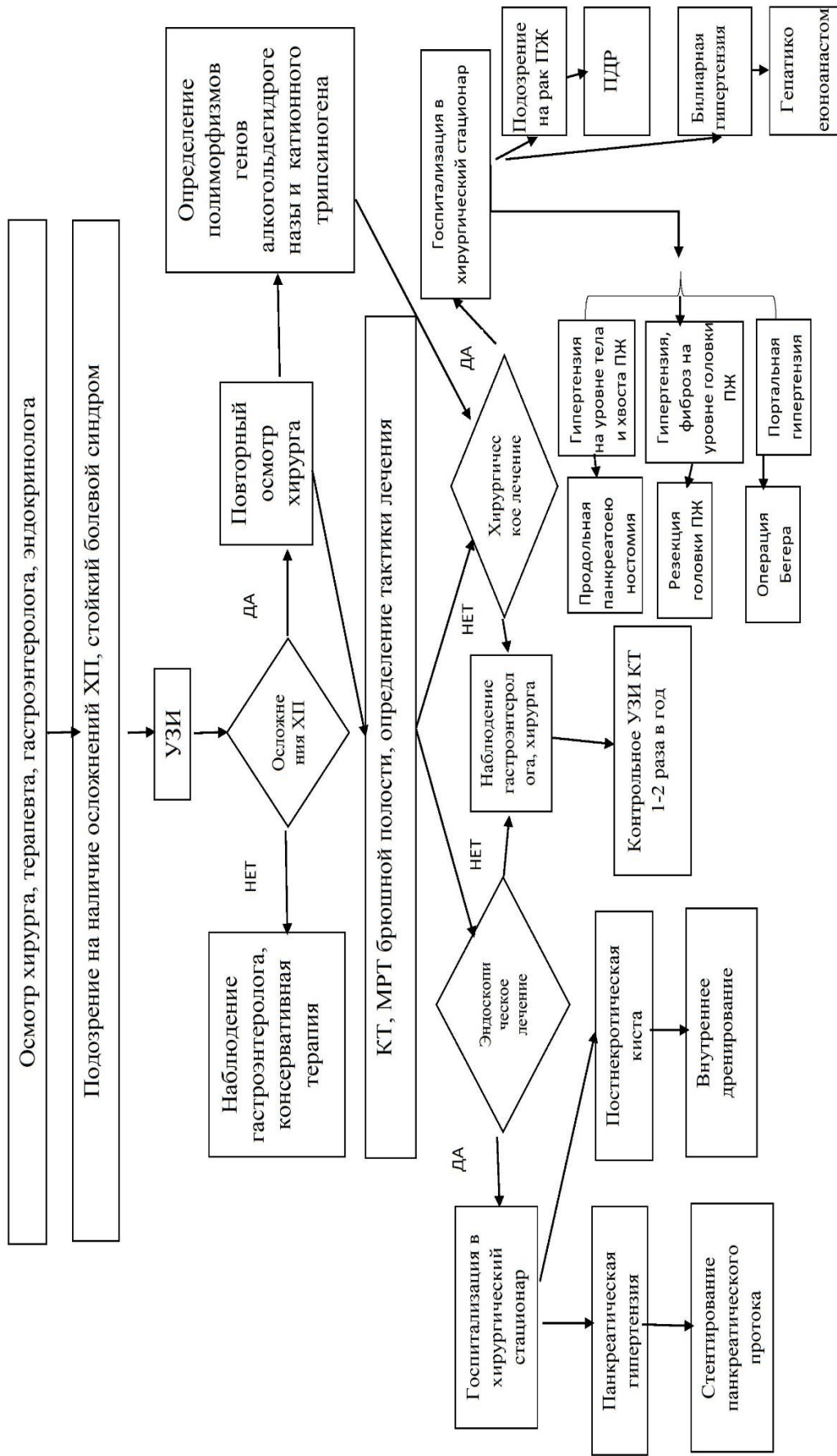


Рисунок 1 – Алгоритм диагностики хронического панкреатита

ВЫВОДЫ

1. Распространенность заболеваемости хроническим панкреатитом возрастает, отмечается рост как в абсолютных значениях на 7,61% в РФ и на 25,67% по Рязанской области, так и в пересчете на 100 тысяч населения на 8,23% в РФ и на 27,73% по Рязанской области.

2. Развитие осложненных клинических форм хронического панкреатита не коррелирует с возрастом манифестации (t-критерий Стьюдента 0,27 (p=0.78)) и продолжительностью течения заболевания (t-критерий Стьюдента 0,57 (p=0,57)).

3. В группе пациентов, страдающих осложненными клиническими формами хронического панкреатита, достоверно чаще встречается мутация гена катионического трипсиногена PRSS1 (критерий $\chi^2=6,453$, p=0,012) и алкогольдегидрогеназы (критерий $\chi^2=14,176$, p=0,001); частота мутации генов муковисцидоза–1 CFTR–1 (критерий $\chi^2=0,873$, p=0,351), муковисцидоза–2 CFTR–2, панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK1 (критерий $\chi^2=0,873$, p=0,351) не имеют достоверных различий в частоте встречаемости (p>0,05).

4. Полиморфизмы генов алкогольдегидрогеназы и панкреатического секреторного ингибитора трипсина обуславливают большую вероятность развития осложнений, большую склонность к тяжелому характеру течения заболевания и худший эффект от консервативного лечения, более выраженные структурные изменения в паренхиме и протоковой системе поджелудочной железы; полиморфизм гена алкогольдегидрогеназы достоверно увеличивает риск развития кистозной формы ХП (критерий $\chi^2=5,898$, p=0,016)

5. Определение полиморфизма гена алкогольдегидрогеназы и катионического трипсиногена может быть использовано в комплексной диагностике хронического панкреатита и определении показаний к хирургическому лечению пациентов с ХП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ХП определять полиморфизмы генов ADH и панкреатического секреторного ингибитора трипсина.
2. При выявлении полиморфизма гена ADH прогнозируется развитие кистозной формы ХП, что является дополнительным показанием к хирургическому вмешательству.
3. Пациенты с выявленной предрасположенностью к кистозной форме ХП требуют наблюдения контрольного обследования (УЗИ брюшной полости, МРХПГ, КТ брюшной полости) через 2-3 месяца.
4. Внедрить в комплекс диагностики определение полиморфизмов генов ADH и панкреатического секреторного ингибитора трипсина, использовать в клинической практике предложенный диагностический алгоритм.
5. Определение полиморфизмов генов может быть использована у пациентов с синдромом механической желтухи, портальной гипертензии, сахарным диабетом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. К вопросу о перспективах определения полиморфизмов генов в диагностике осложненных клинических форм хронического панкреатита / С.В. Тарасенко, **А.Ю. Богомолов**, А.А. Никифоров [и др.]. – Текст : непосредственный // **Хирургическая практика**. – 2016. – №3. – С. 35-39. – (Соавт.: О.В. Зайцев, А.А. Натальский, С.Н. Соколова, Т.С. Рахмаев, В.П. Кочуков, О.А. Кадыкова).
2. Классификационные критерии хронического панкреатита / С.В. Тарасенко, Т.С. Рахмаев, О.Д. Песков [и др.]. – Текст : непосредственный // **Российский медико–биологический вестник им. академика И.П. Павлова**. – 2016. – №1. – С. 91–97. – (Соавт.: **А.Ю. Богомолов**, О.В. Зайцев, А.А. Копейкин, С.Н. Соколова, И.В. Баконина, А.А. Натальский, О.А. Кадыкова).
3. Оптимизация прогнозирования течения хронического панкреатита с

использованием определения полиморфизма генов / **А.Ю. Богомолов**, С.В. Тарасенко, О.В. Зайцев [и др.]. – Текст : непосредственный // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – 2016. – С. 211-212. – (Соавт.: А.А. Натальский, А.С. Кузнецова).

4. Полиморфизм генов алкогольдегидрогеназы, муковисцидоза, панкреатического секреторного ингибитора трипсина, катионного трипсиногена у больных хроническим панкреатитом / С.В. Тарасенко, **А.Ю. Богомолов**, А.А. Никифоров [и др.]. – Текст : непосредственный // **Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова**. – 2016. – №2. – С. 86–91. – (Соавт.: О.В. Зайцев, А.А. Натальский, С.Н. Соколова, Е.С. Максимова, Т.С. Рахмаев, О.А. Кадыкова).

5. Особенности выполнения резекционных вмешательств на головке поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом / Н.А. Пронин, А.А. Натальский, С.В. Тарасенко [и др.]. – Текст : непосредственный // **Хирургическая практика**. – 2017. – № 2. – С. 26-29. – (Соавт.: О.В. Зайцев, **А.Ю. Богомолов**, О.А. Кадыкова, И.В. Бактина).

6. Оценка качества жизни пациентов, оперированных по поводу хронического панкреатита / С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, О.В. Зайцев [и др.]. – Текст : непосредственный // **Казанский медицинский журнал**. – 2017. – Т. 98, № 5. – С. 709-713. – (Соавт.: С.Н. Соколова, **А.Ю. Богомолов**, Т.С. Рахмаев, И.В. Бакотина, О.А. Кадыкова).

7. Собственный анализ хирургических методик формирования панкреатоэнтероанастомозов / А.А. Натальский, С.В. Тарасенко, Н.А. Пронин [и др.]. – Текст : непосредственный // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: материалы III Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. – Рязань, 2017. – С. 8-9. – (Соавт.: **А.Ю. Богомолов**, О.А. Кадыкова, А.В. Павлов, И.В. Бакотина).

8. Собственный опыт резекционных вмешательств на головке

поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом / Н.А. Пронин, А.А. Натальский, С.В. Тарасенко [и др.]. – Текст : непосредственный // **Вестник экспериментальной и клинической хирургии.** – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 207-211. – (Соавт.: О.В. Зайцев, **А.Ю. Богомолов**, О.А. Кадыкова, И.В. Баконина).

9. Способ формирования панкреатоэнтероанастомоза при панкреатодуоденальной резекции / С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, О.Д. Песков [и др.]. – Текст : непосредственный // **Вестник хирургии им. И.И. Грекова.** – 2017. – Т. 176, № 3. – С. 43-46. – (Соавт.: **А.Ю. Богомолов**, О.А. Кадыкова, Т.С. Рахмаев).

10. Хронический панкреатит как мультидисциплинарная медико-социальная проблема / А.А. Натальский, С.В. Тарасенко, О.В. Зайцев [и др.]. – Текст : непосредственный // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2017. – № 6 (142). – С. 61-65. – (Соавт.: О.Д. Песков, **А.Ю. Богомолов**, О.А. Кадыкова, И.В. Баконина).

11. Хронический панкреатит: тактика при кистозной форме заболевания: учебное пособие / С.В. Тарасенко, Т.С. Рахмаев, А.А. Копейкин [и др.]. – Рязань: ООО «Эмперион», 2017. – 104 с. – Текст : непосредственный. – (Соавт.: И.В. Баконина, **А.Ю. Богомолов**, А.А. Натальский, О.В. Зайцев, О.Д. Песков, С.Н. Соколова, О.А. Кадыкова, В.П. Кочуков).

12. **Богомолов, А.Ю.** Генетические полиморфизмы как предрасполагающие факторы хронического панкреатита / А.Ю. Богомолов, А.А. Никифоров, Е.О. Авилушкина. – Текст : непосредственный // Неделя науки – 2018: материалы Международного молодежного форума, посвященного 80-летнему юбилею Ставропольского государственного медицинского университета. – Ставрополь, 2018. – С. 368-369.

13. Погружной кистный инвагинационный анастомоз при резекционных операциях на поджелудочной железе / С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, О.Д. Песков [и др.]. – Текст : непосредственный // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** – 2018. – № 9. – С. 31-35. – (Соавт.: **А.Ю. Богомолов**, Т.С. Рахмаев, И.В. Баконина, О.А. Кадыкова).

14. Современные критерии выбора панкреатоэнтероанастомоза в хирургии поджелудочной железы / С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, Н.А. Пронин [и др.]. – Текст : непосредственный // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: материалы IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов с Международным участием. – Рязань, 2018. – С. 165-166. – (Соавт.: А.В. Павлов, **А.Ю. Богомолов**, Т.С. Рахмаев, И.В. Баконина, О.А. Кадыкова).

ПАТЕНТЫ

15. Патент № 2665972 Российская Федерация, МПК А61В 17/11 (2006.01). Способ формирования погружного кيسетного инвагинационного панкреатоеюноанастомоза: №2017104691 : заявл. 13.02.2017 : опубл. 05.09.2018 / Тарасенко С.В., Натальский А.А., Зайцев О.В. [и др.]. – Текст : непосредственный. – 4 с. – (Соавт.: О.Д. Песков, Н.А. Пронин, И.В. Баконина, **А.Ю. Богомолов**).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГЗ – гетерозигота

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗНО – злокачественное новообразование

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

НЗ – нормальная гомозигота

ОП – острый панкреатит

ПГ – патологическая гомозигота

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ПИТ – панкреатический секреторный ингибитор трипсина (PSTI или SPINK 1)

ПЖ – поджелудочная железа

ПЦР – полимеразная цепная реакция

УЗИ – ультразвуковое исследование

УФ – ультрафиолетовый

ХП – хронический панкреатит

ADH – алкогольдегидрогеназа

CFTR – трансмембранный регулятор муковисцидоза (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

OR – отношение шансов (odds ratio)

PRSS1 – катионический трипсиноген

SPINK1 – панкреатический секреторный ингибитор трипсина