

УДК 616.37-002-036.11-036.12:575.224.234

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.11-15

Роль полиморфизма генов в развитии различных вариантов острого и хронического панкреатита

В.Г. Раповка, К.А. Заводов, О.А. Соболевская, И.А. Сарванов

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Проанализирована роль полиморфизма генов в развитии деструктивных форм острого панкреатита. На основании обзора литературных данных установлено, что для профилактики деструктивного панкреатита наиболее перспективно определение мутаций гена секреторного ингибитора трипсина SP1NK1. Литературные данные указывают, что мутации гена катионного трипсиногена и гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза могут иметь значение только в комплексе с другими маркерами. Наиболее высокий риск развития деструктивного панкреатита возникает у пациентов с сочетанными мутациями.

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, мутации генов

В России острый панкреатит – одно из наиболее распространенных острых хирургических заболеваний [5]. В разных регионах страны число пациентов, госпитализированных с подобным диагнозом, варьирует в пределах от 38 до 95 человек на 100000 населения и продолжает расти с каждым годом [1, 2]. Следует отметить, что у 80 % пациентов острый панкреатит протекает легко и спонтанно разрешается в течение недели [9]. В остальных случаях развиваются тяжелые формы заболевания (деструктивный, некротизирующий панкреатит), летальность при которых, по разным данным, варьирует от 7 до 50 % в зависимости от тяжести и распространенности процесса, составляя в среднем 20–30 % [5, 7, 53]. При инфицированном панкреонекрозе, который встречается в 40–70 % случаев при тяжелом течении заболевания смертность доходит до 85 %, а при фульминантном панкреатите – до 100 % [5, 6].

В этой связи представляет интерес изучение этиопатогенетических факторов деструктивных форм острого панкреатита с целью его прогнозирования и раннего оперативного лечения. Обзор данных современной литературы свидетельствует о пристальном внимании исследователей к генетическим факторам риска развития панкреатита.

Первые идеи генетического детерминирования предрасположенности к панкреатиту были высказаны еще в середине XX века. Тогда впервые заговорили о наследственном хроническом панкреатите [12, 23]. Заболевание характеризуется периодическими атаками острого панкреатита в отсутствие известных провоцирующих факторов, дебютирует в детстве и обнаруживается, по крайней мере, у двух других членов семьи. Так, L. Le Bodic et al. [27, 28], изучив 249 членов семьи из восьми поколений, установили, что данная нозология наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной (80 %) пенетрантностью. Эти работы и положили начало изучению генетических изменений, связанных с панкреатитом.

Одним из наиболее исследованных здесь можно назвать ген катионного трипсиногена *PRSS1* – за последние 15 лет было описано множество его мутаций, ассоциированных с как с наследственным, так и с идиопатическим и алкогольным панкреатитами (например, R122H, N21I, R116C, N29T, R122C, E79K и др.) [13, 23, 29, 37, 50]. Все они приводят к ускорению превращения трипсиногена в трипсин, что запускает каскад ферментативных реакций и служит патогенетической основой острого рецидивирующего панкреатита [43].

Другой не менее важный белок, регулирующий работу трипсина – ингибитор сериновой протеазы типа Kazal-1 (*SPINK1*). Поскольку защита поджелудочной железы обеспечивается балансом между трипсином и его ингибитором, панкреатит может развиваться не только при избыточной активации трипсиногена, но и при недостаточной трипсин-связывающей способности ингибитора. В случае повреждения гена *SPINK1* ингибирующая активность белка снижается, что приводит к нарушению инактивации трипсина в ткани поджелудочной железы. Избыток трипсина запускает процесс активации других панкреатических ферментов с протеолитическим некрозом ткани железы [22].

Мутации в гене *SPINK1* обнаруживаются у 20–23 % больных наследственным панкреатитом, что в несколько раз превышает частоту заболевания в целом среди населения [4, 30]. В исследовании Ю.А. Кучерявого мутации *SPINK1* были выявлены при всех формах хронического панкреатита, кроме аутоиммунного [4]. Наиболее частыми мутациями этого гена, ассоциированными с идиопатическим хроническим панкреатитом, считаются N34S (замена аспарагина на серин в 34-м кодоне) и P55S [51, 52]. Показано также, что такие генетические повреждения служат фактором, предрасполагающим к алкогольному панкреатиту [18, 54].

Выявлены и другие мутации гена *SPINK1*: R67C, R65Q, Y1092X, M1T, интронные мутации с.27deIC и C.871G>A. Фенотипические проявления данных генетических изменений пока не изучены из-за их низкой частоты [4]. В исследовании Witt и Luck было

показано, что мутация M1T находится в стартовом кодоне гена, нарушает синтез ингибитора трипсина и наследуется аутосомно-доминантно с высокой пенетрантностью [54].

О. Kiraly et al. [24] обнаружили новые мутации в первом экзоне гена *SPINK1*, которые повреждают секреторный сигнальный пептид: с.41T4G (p.L14R) и с.36G4C (p.L12F). Обе мутации были найдены в семьях с аутосомно-доминантным наследованием панкреатита. Мутация p.L14R инициирует быструю внутриклеточную деградацию ингибитора трипсина, снижая его секрецию. Авторы отнесли данные мутации не к модификаторам болезни, а к ее непосредственной причине.

Ген трансмембранного регулятора муковисцидоза (*CFTR*) – третий по частоте среди генов, мутации в которых ассоциированы с развитием панкреатита [25]. *CFTR* – циклический аденозинмонофосфат-чувствительный анионный канал в апикальной мембране эпителиальных клеток некоторых органов, в том числе протоков поджелудочной железы, контролирующей транспорт хлора и бикарбонатов. Известно множество его мутаций [52]. Некоторые из них полностью нарушают функционирование белка и вызывают тяжелые клинические проявления, другие лишь снижают его функцию [3]. Самые тяжелые мутации *CFTR* находят при муковисцидозе – наследственном аутосомно-рецессивном заболевании, характеризующемся поражением желез внешней секреции [14].

При повреждении *CFTR* в наибольшей степени нарушается транспорт бикарбонатов в просвет протока, что приводит к снижению водородного показателя панкреатического сока, и как следствие, вызывает нарушение солибилизации белков и транспорта зимогенных гранул. Что не менее важно, закисление среды также способствует аутоактивации трипсиногена и нарушает инактивацию трипсина [3]. Тем не менее клинические проявления острого панкреатита обнаруживаются лишь у 1–2 % больных муковисцидозом [47]. Данные некоторых исследований дали основание полагать, что некоторые мутации в гене *CFTR* могут играть роль в поражениях поджелудочной железы и без развития муковисцидоза [8, 31]. Лица с менее тяжелыми мутациями, не вызывающими муковисцидоз, при которых сохраняется секреторная функция органа, подвержены панкреатиту [16]. Это связывают с тем, что у таких людей сохранена большая часть ткани поджелудочной железы, которая поддерживает воспалительный процесс [19]. В своем исследовании J. Okcenga et al. [33] показали, что мутации *CFTR* ассоциированы с хроническим и с острым рецидивирующим панкреатитом. Среди больных идиопатическим хроническим панкреатитом подобные мутации найдены в 45 %, а среди пациентов с повторными атаками острого панкреатита – в 38 % случаев [10, 33].

Химотрипсин С – фермент поджелудочной железы, который специфически расщепляет пептидную связь Leu81–Glu82 в молекуле катионного трипсиногена,

осуществляя таким образом его деградацию. Это обеспечивает вторую линию защиты ткани органа от преждевременно активированного трипсиногена после ингибитора трипсина *SPINK1*. Поскольку соответствующие сайты расщепления присутствуют в молекулах анионного трипсиногена и мезотрипсина, химотрипсин С, вероятно, обеспечивает и их деградацию, хотя экспериментального подтверждения этому пока нет [56]. Предполагают, что мутации *CTRC*, уменьшающие активность фермента либо нарушающие его синтез, могут располагать к развитию панкреатита в результате снижения деградации избыточного трипсина [44].

Две мутации *CTRC* – микроделеции p.K247_R254del и p.R254W, расположенные в 7 экзоне, – служат наиболее частыми полиморфными вариантами, обнаруженными у 3,3 % больных идиопатическим хроническим панкреатитом в Европейской популяции. Они выявились также у 2,9 % лиц, страдающих алкогольным панкреатитом, что превысило показатель для больных алкогольной болезнью печени без повреждения поджелудочной железы, составляющий 0,7 % [44]. Эти данные указывают на роль мутаций *CTRC* в формировании предрасположенности к алкогольному панкреатиту.

J. Rosendahl et al. [44] продемонстрировали также, что и тропический панкреатит может быть обусловлен полиморфизмом *CTRC*. Авторы выявили его мутации у 14,1 % больных тропической формой хронического панкреатита и лишь у 1,2 % здоровых лиц в Индии. При этом описанные ранее мутации p.K247_R254del и p.R254W обнаружены не были. Некоторые авторы диагностировали тропический панкреатит у носителей мутации с.180C>T, замеченной также среди населения Франции [15], другие отмечали мутацию p.V235I как наиболее частый вариант полиморфизма среди пациентов из Индии (4,9 % обследованных) [35].

Кальций-чувствительный рецептор (calcium-sensing receptor – *CASR*) играет ключевую роль в гомеостазе кальция и экспрессируется во многих тканях, вовлеченных в его метаболизм, в том числе в клетках ацинусов и протоков поджелудочной железы [38]. Ген, кодирующий кальций-чувствительный рецептор, расположен в длинном плече третьей хромосомы. К настоящему моменту описано более 70 мутаций данного гена, среди которых есть гетерозиготные инактивирующие мутации, вызывающие семейную гипокальциурическую гиперкальциемию (СГГ), которая считается доброкачественным заболеванием, сопровождающимся повышением уровня кальция в плазме крови. Данные о том, что СГГ часто сопровождается рецидивирующим панкреатитом, позволили предположить общую генетическую причину двух патологий [36].

P. Felderbauer et al. [20] изучали семью со случаями СГГ и хронического панкреатита. У пациентов с СГГ была найдена спорадическая мутация L173P (518T>C) в гене *CASR*, вызывающая замену лейцина на пролин во внеклеточном домене белка. Эти же пациенты страдали рецидивирующими атаками острого панкреатита,

что позволило авторам предположить наличие предрасположенности к хроническому панкреатиту у лиц с данной мутацией. Объясняют возможность такой взаимосвязи тем, что гиперкальциемия вызывает преждевременную активацию трипсиногена, которая служит пусковым фактором панкреатита. Это подтверждается данными о повышенной заболеваемости панкреатитом лиц с первичным гиперпаратиреозом (1–19%), сопровождающимся повышением уровня кальция в крови вследствие гомозиготной мутации *CASR*. Однако P. Felderbauer et al. [20] выяснили, что ни паратиреоидэктомия, ни лечение бисфосфонатами не привели к предполагаемому улучшению состояния больных.

В связи с тем, что провоспалительные и регуляторные цитокины играют важную роль в патогенезе острого панкреатита, в последние годы проведено множество исследований с целью изучения роли полиморфизма генов, кодирующих данную группу белков. Так, внимание исследователей привлек белок CD14. Он существует в двух формах: мембранной, присутствующей на поверхности моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, и растворимой, циркулирующей в кровотоке. CD14 распознает молекулы липополисахаридов и играет важную роль в иммунных реакциях, стимулируя цитокин-индуцированный ответ клеток на появление липополисахарида [39, 40]. Было идентифицировано два наиболее распространенных полиморфизма гена *CD14*, различающихся положением: –260 и –651. A. Masamune et al. [32], оценивая взаимосвязь полиморфных вариантов промоторного региона гена *CD14* и заболеваний поджелудочной железы среди населения Японии, обнаружили, что частоты генотипа –260С/Т и –651С/Т не различаются между здоровыми и пациентами с острым или хроническим панкреатитом. Аналогично, S.H. Rahman et al. [41, 42] не выявили преобладания какого-либо полиморфного варианта *CD14* у больных острым панкреатитом.

Изучалось также влияние генотипа *CD14* на риск развития алкоголь-индуцированного панкреатита. Y. Chao et al. [11] зарегистрировали более высокую частоту аллелей –260С среди больных алкогольным острым панкреатитом нежели среди здоровых или страдающих панкреатитами иной этиологии. Другая группа исследователей, напротив, исключила влияние полиморфизма *CD14* на вероятность развития алкогольного или билиарного острого панкреатита [49].

Помимо белка CD14, среди цитокинов, которые могут предрасполагать к развитию панкреатита, продолжают исследоваться полиморфные варианты фактора некроза опухоли- α . Этот белок играет роль главного медиатора иммунного ответа на появление эндотоксинов. Два основных полиморфных варианта гена фактора некроза опухоли- α возникают при замене гуанина на аденозин в позициях –308 и –238 промоторной области. Несмотря на предположения эти мутации встречаются с одинаковой частотой среди здоровых и больных острым панкреатитом [34]. Мета-анализ, проведенный

Z. Yang et al. [55], показал, что мутация –308А/Г этого гена не повышает риск развития острого панкреатита (аналогичные результаты получены и в отношении варианта –238Г/А).

Для интерлейкинов найдено множество полиморфных вариантов. Показано, что генотип –174С/С интерлейкина-6 ассоциирован с острым панкреатитом билиарной этиологии [17]. Генотип –251А/Т интерлейкина-8, по одним данным, чаще встречается у больных панкреатитом, а по другим – присутствует с одинаковой частотой и у больных, и у здоровых. Различий в частоте различных вариантов генотипа интерлейкина-10 (–1082А/Г, –819Т/С и –592А/С) и интерлейкина-6 (–174Г/С) не найдено [13, 21].

Полиморфизм генов других цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста- β 1 и гамма-интерферон, по данным различных авторов, не играет роли в развитии хронического панкреатита, а также алкоголь-индуцированного панкреатита. Последнее показано также для фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-10 [45, 46]. Есть данные, свидетельствующие о роли полиморфизма гена белка теплового шока HSP70-2 в развитии панкреатита. Так, мутантный G-аллель *HSP70-2* обнаруживается с гораздо большей частотой среди больных острым и хроническим панкреатитом [48]. Однако в появлении алкогольного хронического панкреатита полиморфные варианты этого гена не участвуют [26].

Вышесказанное свидетельствует о несомненной взаимосвязи между определенными генными мутациями и отдельными формами острого и хронического панкреатита. Однако многие данные исследований носят противоречивый характер, а работы по изучению сочетаний мутаций при деструктивно-воспалительных заболеваниях поджелудочной железы весьма немногочисленны.

Литература / References

1. Гальперин Э.И. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза // Хирургия. 2003. № 3. С. 55–59.
Galperin E.I. Diagnosis and surgical treatment of pancreatonecrosis // Khirurgiya. 2003. No. 3. P. 55–59.
2. Ермолов А.С. Основные причины летальности при остром панкреатите в стационарах Москвы // Труды НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 2001. Т. 153. С. 4–14.
Ermolov A.S. The main causes of mortality in acute pancreatitis in hospitals in Moscow // Proceedings of the Scientific Research Institute of Emergency Care after N.V. Sklifosovsky. 2001. Vol. 153. P. 4–14.
3. Корниенко Е.А., Ягупова А.А. Современные представления об этиологии хронического панкреатита и коррекции функциональной недостаточности поджелудочной железы // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11, № 4. С. 134–138.
Kornienko E.A., Yagupova A.A. Modern ideas about the etiology of chronic pancreatitis and correction of functional pancreatic insufficiency // Issues of modern pediatrics. 2012. Vol. 11, No. 4. P. 134–138.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. Т. 2. М.: Медицина, 2008. 560 с.
Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. Diseases of the pancreas. Vol. 2. Moscow: Medicine, 2008. 560 p.
5. Пугаев А.В. Острый панкреатит. М.: Профиль, 2007. 335 с.
Pugaev A.V. Acute pancreatitis. Moscow: Profile, 2007. 335 p.

6. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект) // Гастроэнтерология. 2001. Т. 3, № 6. С. 373–379. Saveliev V.S., Filimonov M.I., Gelfand B.R., Burnevitch S.Z. Destructive pancreatitis: algorithm for diagnosis and treatment (project) // Gastroenterology. 2001. Vol. 3, No. 6. P. 373–379.
7. Урсов С.В. Оптимизация диагностики и лечения панкреонекроза // Конгресс московских хирургов: неотложная и специализированная хирургическая помощь: тезисы докладов. М., 2005. С. 117–118. Ursov S.V. Optimization of diagnosis and treatment of pancreatonecrosis // Congress of Moscow Surgeons: Urgent and specialized surgical care: Abstracts of Reports. Moscow, 2005. P. 117–118.
8. Bank S., Marks I.N., Novis B. Sweat electrolytes in chronic pancreatitis // Am. J. Dig. Dis. 1978. Vol. 23, No. 2. P. 178–181.
9. Beger H.G., Rau B., Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis // Pancreatology. 2003. Vol. 3, No. 2. P. 93–101.
10. Bishop M.D., Freedman S.D., Zielenski J. [et al.]. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis // Hum. Genet. 2005. Vol. 118, No. 3–4. P. 372–381.
11. Chao Y.C., Chu H.C., Chang W.K. [et al.]. CD14 promoter polymorphism in Chinese alcoholic patients with cirrhosis of liver and acute pancreatitis // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11, No. 38. P. 6043–6048.
12. Comfort M.W., Steinberg A.G. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis // Gastroenterology. 1952. Vol. 21, No. 1. P. 54–63.
13. Chen J.M., Mercier B., Ferec C. Strong evidence that the N21I substitution in the cationic trypsinogen gene causes disease in hereditary pancreatitis // Gut. 1999. Vol. 45, No. 6. P. 916.
14. Davis P.B., Drumm M., Konstan M.W. Cystic fibrosis // Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1996. Vol. 154, No. 5. P. 1229–1256.
15. Derikx M.H., Szmola R., de Morsche R.H. [et al.]. Tropical calcific pancreatitis and its association with *CTRC* and *SPINK1* (p.N34S) variants // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 21, No. 8. P. 889–894.
16. Del Rosario J.F., Putnam P.E., Orenstein D.M. Chronic pancreatitis in a patient with cystic fibrosis and clinical pancreatic insufficiency // J. Pediatr. 1995. Vol. 126, No. 6. P. 951–952.
17. De Madaria E., Martinez J., Sempere L. [et al.]. Cytokine genotypes in acute pancreatitis: association with etiology, severity, and cytokine levels in blood // Pancreas. 2008. Vol. 37, No. 3. P. 295–301.
18. Drenth J.P., de Morsche R., Jansen J.B. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis // Gut. 2002. Vol. 50, No. 5. P. 687–692.
19. Durie P.R. Pancreatic aspects of cystic fibrosis and other inherited causes of pancreatic dysfunction // Med. Clin. North Am. 2000. Vol. 84, No. 3. P. 609–620.
20. Felderbauer P., Hoffmann P., Einwachter H. [et al.]. A novel mutation of the calcium sensing receptor gene is associated with chronic pancreatitis in a family with heterozygous *SPINK1* mutations // BMC Gastroenterol. 2003. Vol. 3. P. 34.
21. Hofner P., Balog A., Gyulai Z. [et al.]. Polymorphism in the *IL-8* gene, but not in the *TLR4* gene, increases the severity of acute pancreatitis // Pancreatology. 2006. Vol. 6, No. 6. P. 542–548.
22. Hirota M., Ohmuraya M., Baba H. Genetic background of pancreatitis // Postgrad. Med. J. 2006. Vol. 82, No. 974. P. 775–778.
23. Howes N., Greenhalf W., Rutherford S. [et al.]. A new polymorphism for the *R122H* mutation in hereditary pancreatitis // Gut. 2001. Vol. 48, No. 2. P. 247–250.
24. Kiraly O., Boulling A., Witt H. [et al.]. Signal peptide variants that impair secretion of pancreatic secretory trypsin inhibitor (*SPINK1*) cause autosomal dominant hereditary pancreatitis // Hum. Mutat. 2007. Vol. 28, No. 5. P. 469–476.
25. LaRusch J., Whitcomb D.C. Genetics of pancreatitis // Curr. Opin. Gastroenterol. 2011. Vol. 27, No. 5. P. 467–474.
26. Lee S.H., Ryu J.K., Jeong J.B. [et al.]. Polymorphisms of the *MCP-1* and *HSP70-2* genes in Korean patients with alcoholic chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. 2008. Vol. 53, No. 6. P. 1721–1727.
27. Le Bodic L., Bignon J.D., Raguene O. [et al.]. The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7 // Hum. Mol. Genet. 1996. Vol. 5, No. 4. P. 549–554.
28. Le Bodic L., Schnee M., Georgelin T. [et al.]. An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. 1996. Vol. 41, No. 7. P. 1504–1510.
29. Le Marechal C., Bretagne J.F., Raguene O. [et al.]. Identification of a novel pancreatitis-associated missense mutation, R116C, in the human cationic trypsinogen gene (*PRSS1*) // Mol. Genet. Metab. 2001. Vol. 74, No. 3. P. 342–344.
30. Lerch M.M., Mayerle J., Aghdassi A.A. [et al.]. Advances in the etiology of chronic pancreatitis // Dig. Dis. 2010. Vol. 28, No. 2. P. 324–329.
31. Longnecker D.S. Pathology and pathogenesis of diseases of the pancreas // Am. J. Pathol. 1982. Vol. 107, No. 1. P. 99–121.
32. Masamune A., Kume K., Kikuta K. [et al.]. -651C/T promoter polymorphism in the *CD14* gene is associated with severity of acute pancreatitis in Japan // J. Gastroenterol. 2010. Vol. 45, No. 2. P. 225–233.
33. Ockenga J., Stuhmann M., Ballmann M. [et al.]. Mutations of the cystic fibrosis gene, but not cationic trypsinogen gene, are associated with recurrent or chronic idiopathic pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95, No. 8. P. 2061–2067.
34. Özhan G., Yanar H.T., Ertekin C., Alpertunga B. Polymorphisms in tumour necrosis factor alpha (*TNFalpha*) gene in patients with acute pancreatitis // Mediators Inflamm. 2010. doi: 10.1155/2010/482950.
35. Paliwal S., Bhaskar S., Mani K.R. [et al.]. Comprehensive screening of chymotrypsin C (*CTRC*) gene in tropical calcific pancreatitis identifies novel variants // Gut. – 2013. Vol. 62, No. 11. P. 1602–1606.
36. Pearce S.H., Wooding C., Davies M. [et al.]. Calcium-sensing receptor mutations in familial hypocalcaemic hypercalcaemia with recurrent pancreatitis // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1996. Vol. 45, No. 6. P. 675–680.
37. Pfutzer R., Myers E., Applebaum-Shapiro S. [et al.]. Novel cationic trypsinogen (*PRSS1*) N29T and R122C mutations cause autosomal dominant hereditary pancreatitis // Gut. 2002. Vol. 50, No. 2. P. 271–272.
38. Racz G.Z., Kittel A., Riccardi D. [et al.]. Extracellular calcium sensing receptor in human pancreatic cells // Gut. 2002. Vol. 51, No. 5. P. 705–711.
39. Rahman S.H., Ibrahim K., Larvin M. [et al.]. Association of antioxidant enzyme gene polymorphisms and glutathione status with severe acute pancreatitis // Gastroenterology. 2004. Vol. 126, No. 5. P. 1312–1322.
40. Rahman S.H., Menon K.V., Holmfield J.H. [et al.]. Serum macrophage migration inhibitory factor is an early marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis // Ann. Surg. 2007. Vol. 245, No. 2. P. 282–289.
41. Rahman S.H., Nanny C., Ibrahim K. [et al.]. Genetic polymorphisms of *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *MnSOD*, and catalase in nonhereditary chronic pancreatitis: evidence of xenobiotic stress and impaired antioxidant capacity // Dig. Dis. Sci. 2005. Vol. 50, No. 7. P. 1376–1383.
42. Rahman S.H., Salter G., Holmfield J.H. [et al.]. Soluble *CD14* receptor expression and monocyte heterogeneity but not the *C-260T* *CD14* genotype are associated with severe acute pancreatitis // Crit. Care Med. 2004. Vol. 32, No. 12. P. 2457–2463.
43. Rebours V., Levy P., Ruzsiewicz P. An overview of hereditary pancreatitis // Dig. Liver Dis. 2012. Vol. 44, No. 1. P. 8–15.
44. Rosendahl J., Witt H., Szmola R. [et al.]. Chymotrypsin C (*CTRC*) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis // Nat. Genet. 2008. Vol. 40, No. 1. P. 78–82.
45. Schneider A., Barmada M.M., Slivka A. [et al.]. Analysis of tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta 1, interleukin-10, and interferon-gamma polymorphisms in patients

- with alcoholic chronic pancreatitis // *Alcohol*. 2004. Vol. 32, No. 1. P. 19–24.
46. Schneider A., Larusch J., Sun X. [et al.]. Combined bicarbonate conductance-impairing variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic fibrosis // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140, No. 1. P. 162–171.
47. Shwachman H., Leibel E., Khaw K.T. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes // *Pediatrics*. 1975. Vol. 55, No. 1. P. 86–95.
48. Srivastava P., Shafiq N., Bhasin D.K. [et al.]. Differential expression of heat shock protein (HSP) 70-2 gene polymorphism in benign and malignant pancreatic disorders and its relationship with disease severity and complications // *JOP*. 2012. Vol. 13, No. 4. P. 414–419.
49. Tukiainen E., Kylanpaa M.L., Puolakkainen P. [et al.]. Polymorphisms of the *TNF*, *CD14*, and *HSPA1B* genes in patients with acute alcohol-induced pancreatitis // *Pancreas*. 2008. Vol. 37, No. 1. P. 56–61.
50. Teich N., Le Marechal C., Kukor Z. [et al.]. Interaction between trypsinogen isoforms in genetically determined pancreatitis: mutation E79K in cationic trypsin (*PRSS1*) causes increased transactivation of anionic trypsinogen (*PRSS2*) // *Hum. Mutat*. 2004. Vol. 23, No. 1. P. 22–31.
51. Threadgold J., Greenhalf W., Ellis I. [et al.]. The N34S mutation of *SPINK1* (*PSTI*) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease // *Gut*. 2002. Vol. 50, No. 5. P. 675–681.
52. Truninger K., Witt H., Kock J. [et al.]. Mutations of the serine protease inhibitor, Kazal type 1 gene, in patients with idiopathic chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97, No. 5. P. 1133–1137.
53. Uhl W., Warshaw A., Imrie C. [et al.]. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis // *Pancreatol.* 2002. Vol. 2, No. 6. P. 565–573.
54. Witt H., Luck W., Becker M. [et al.]. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis // *JAMA*. 2001. Vol. 285, No. 21. P. 2716–2717.
55. Yang Z., Qi X., Wu Q. [et al.]. Lack of association between TNF-alpha gene promoter polymorphisms and pancreatitis: a meta-analysis // *Gene*. 2012. Vol. 503, No. 2. P. 229–234.
56. Zhou J., Sahin-Toth M. Chymotrypsin C mutations in chronic pancreatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 26, No. 8. P. 1238–1246.

Поступила в редакцию 25.01.2018.

THE ROLE OF GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF VARIOUS VARIANTS OF ACUTE AND CHRONIC PANCREATITIS

V.G. Rapovka, K.A. Zavodov, O.A. Sobolevskaya, I.V. Sarvanov
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Summary. The role of gene polymorphism in the development of destructive forms of acute pancreatitis was analyzed. Based on the review of literature data, it has been established that the most promising for the prevention of destructive pancreatitis is the de-termination of mutations in the secretory trypsin inhibitor gene SP1NK1. The literature data indicate that the mutations of the cationic trypsinogen gene and the gene of the transmembrane regulatory protein of cystic fibrosis can only be important in conjunction with other markers. Patients with combined mutations have the highest risk of developing destructive pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, gene mutation

Pacific Medical Journal, 2018, No. 1, p. 11–15.

УДК 616.71–018.46–002–053.2–085.281

DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2018.1.15–18

Современные подходы к выбору антибактериальной терапии при лечении острого гематогенного остеомиелита у детей

С.В. Минаев¹, Н.В. Филиппева¹, В.В. Лескин², С.В. Тимофеев¹, А.В. Исаева¹, Э.З. Шамадаев¹, А.В. Качанов¹, Е.Н. Ракитина¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет (355017, Ставрополь, ул. Мира, 310),

²Краевая детская клиническая больница (335030, г. Ставрополь, ул. Семашко, 3).

В 2013–2016 гг. в отделении гнойной хирургии КДКБ Ставрополя было пролечено 64 ребенка 2–17 лет с острым гематогенным остеомиелитом трубчатых костей. 1-я группа (15 детей) получала внутривенную монотерапию даптомицином с переходом на пероральный прием клиндамицина, 2-я группа (49 детей) – стандартную антибактериальную терапию. Длительность лечения пациентов 1-й группы составила 15,3±1,2, 2-й группы – 22,1±2,8 дня, нормализация уровня лейкоцитов произошла к 7-м и 14-м суткам, а уровня С-реактивного белка – к 14-м и 21-м суткам, соответственно. Подобная же динамика была характерна для болевого синдрома.

Ключевые слова: остеомиелит, даптомицин, монокомпонентная терапия, поликомпонентная терапия

Острый гематогенный остеомиелит (ОГО) представляет собой тяжелое гнойно-септическое заболевание, приводящее к развитию хронического остеомиелита, сепсиса и к летальному исходу [7]. Совершенствование лечебно-диагностических подходов позволило снизить летальность при ОГО до 0,5–2,7 %, однако хронизация процесса и ортопедические осложнения встречаются здесь достаточно часто [2, 8].

Минаев Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии с курсом дополнительного профессионального образования СГМУ; e-mail: sminaev@yandex.ru

Дети с ОГО получают длительный курс антибактериальной терапии (АБТ), которую зачастую назначают врачи экстренной хирургии, руководствуясь локальными стандартами и клиникой заболевания [4]. По данным литературы, наиболее частым возбудителем ОГО становится *Staphylococcus aureus* [5]. Менее часто встречаются *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* и другие. В каждой клинике и регионе отмечаются свои доминирующие патогенные возбудители [11]. Несмотря на наличие известного патогена