



Генетические аспекты наследственного панкреатита

Янова Т. И.¹, Кондратьева Е. И.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», (ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», (ул. Коминтерна, д. 24А стр.1, г. Мытищи, 141009, Россия)

Для цитирования: Янова Т. И., Кондратьева Е. И. Генетические аспекты наследственного панкреатита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 226 (6): 205–214. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-205-214

✉ Для переписки:

Янова Татьяна Ивановна

yanova.tania@gmail.com

Янова Татьяна Ивановна, аспирант

Кондратьева Елена Ивановна, д. м. н., профессор, заведующая отделом муковисцидоза; заведующая кафедрой Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования; заместитель директора по научной работе

Резюме

* **Иллюстрации 1–10 — на цветной вкладке в журнал (стр. XI–XII).**

Наследственный панкреатит — генетически детерминированное заболевание, которое встречается у 1–10% взрослых пациентов с хроническим панкреатитом и более чем у 50% больных детского возраста. У пациентов с наследственным панкреатитом повышается риск развития осложнений, рака поджелудочной железы, поэтому раннее выявление имеет важное значение для скрининга возникновения злокачественного новообразования.

Целью обзора является анализ данных литературы о современных подходах к диагностике наследственного панкреатита и ознакомление с диагностическими методами.

Методы Проведен поиск литературы в базах данных PubMed, Web of Science, UpToDate, генетических баз данных с использованием ключевых слов. Использовались данные 80 статей и экспертное мнение специалистов, оказывающих помощь пациентам с панкреатитом.

Заключение Проведение молекулярно-генетической диагностики играет важную роль в изучении патогенеза, оценки вариантов течения заболевания. В статье представлены известные на сегодняшний день аспекты, важные для работы с пациентами с наследственным панкреатитом.

Ключевые слова: наследственный панкреатит, хронический панкреатит, критерии диагностики, патогенетический механизм, клиническое ведение, осложнения, прогноз

EDN: JCAKQN



Genetic aspects of hereditary pancreatitis

T. I. Yanova¹, E. I. Kondratyeva^{1,2}

¹ Scientific institution Medical Genetic Research Center named after Academician N. P. Bochkov, (1, Moscvorechye, Moscow, 115522, Russia)

² Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, (24 A, bldg. 1, Comintern str., Mytishchi, 141009, Russia)

For citation: Yanova T. I., Kondratyeva E. I. Genetic aspects of hereditary pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 226 (6): 205–214. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-205-214

✉ Corresponding author:

Tatyana I. Yanova
yanova.tania@gmail.com

Tatyana I. Yanova, graduate student; ORCID: 0000-0001-5146-6925

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cystic Fibrosis; Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases of the Institute of Higher and Additional Professional Education; Deputy Director for Research; ORCID: 000-0001-6395-0407; Scopus Author ID: 35196167800

Summary

* **Illustrations 1 – 10 to the article are on the colored inset of the Journal (p. XI – XII).**

Hereditary pancreatitis is a genetically determined disease that occurs in 1–10% of adult patients with chronic pancreatitis and in more than 50% of pediatric patients. Patients with hereditary pancreatitis have an increased risk of developing complications, pancreatic cancer, therefore early detection is important for screening for the occurrence of malignant neoplasm.

The purpose of the review was to analyze the literature data on modern approaches to the diagnosis of hereditary pancreatitis and to familiarize with diagnostic methods.

Methods A literature search was conducted in the databases PubMed, Web of Science, UpToDate, genetic databases using keywords. The data of 80 articles and the expert opinion of specialists providing care to patients with pancreatitis were used.

Conclusion Carrying out molecular genetic diagnostics plays an important role in the study of pathogenesis, assessment of variants of the course of the disease. The article presents the currently known aspects that are important for working with patients with hereditary pancreatitis.

Keywords: hereditary pancreatitis, chronic pancreatitis, diagnostic criteria, pathogenetic mechanism, clinical management, complications, prognosis

Введение

Первые упоминания о наследственном панкреатите (НП) в литературе датируются 1952 г. статьей Комфорта и Стейнберга [1,2]. НП представляет собой редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерно поражение как минимум двух или более членов семьи в нескольких поколениях или трех или более членов семьи независимо от поколения [3]. Клинические проявления включают рецидивирующие боли в животе, может приводить к хроническому кальцифицирующему панкреатиту, при этом возраст манифестации варьирует. Учитывая небольшое количество

случаев панкреатита, зарегистрированных в отдельных семьях, существовало ограничение информативности таких описаний, в том числе относительно изучения патогенеза. Благодаря развитию и увеличению доступности молекулярно-генетических исследований, стали известны гены, ассоциированные с развитием наследственного панкреатита. На сегодняшний день исследования направлены на оценку гено-фенотипической корреляции, в том числе с целью оценки возможности выбора наиболее оптимального наблюдения пациентов и поиска возможностей терапии.

Материалы и методы

Проведен поиск литературы в базах данных PubMed, Web of Science, UpToDate, генетических баз данных с использованием ключевых слов: «наследственный панкреатит», «острый панкреатит», «панкреатит», «критерии диагностики», «патогенез»,

«клиническое ведение», «осложнения» и «прогноз». Использовались данные 80 статей и экспертное мнение специалистов, оказывающих помощь пациентам с панкреатитом.

Результаты

Причины поражения поджелудочной железы многообразны [4]. В частности, к ним относятся: обструкция панкреатического протока, воздействие лекарственных препаратов или токсическое отравление различными веществами, метаболические нарушения как самой поджелудочной железы, так и других органов и систем, инфекционные факторы [5].

К воспалительным заболеваниям поджелудочной железы относят панкреатит, спектр симптомов и течение которого может варьировать. У некоторых пациентов отмечается прогрессирование заболевания от острого до рецидивирующего острого или хронического [6].

1. Определение

При изучении наследственного панкреатита немаловажным является выделить точное определение. Наследственную этиологию панкреатита подтверждают семейные случаи, разнородный характер течения и возраст манифестации, а также выявление генов-кандидатов и их генетических вариантов (мутаций), ответственных за развитие заболевания.

Повсеместный рост применения технологий массового параллельного секвенирования способствовал выявлению новых генов панкреатита и усовершенствованию классификации панкреатита. Становится ясно, что наследственный панкреатит является неоднородным заболеванием, включающим аутосомно-доминантные (*PRSS1*), аутосомно-рецессивные

Таблица 1
Наследственный панкреатит в общей структуре хронических панкреатитов

Причины хронического панкреатита у взрослых по классификации TIGAR-O [24, 25]	Причины хронического панкреатита у детей [29, 30]
Токсический/метаболический (алкоголь, табакокурение, гипертриглицеридемия, гиперкальциемия, хроническая почечная недостаточность, действие медикаментов и токсинов)	Обструктивный (аномалии холедоха - кисты, стриктуры; аномалии поджелудочной железы, холелитиаз)
Наследственный аутосомно-доминантный, мутации катионического трипсиногена (PRSS1), аутосомно-рецессивный, мутации CFTR, мутации SPINK1 и др.	Медикаментозный (вальпроаты, тиопурины, глюкокортикоиды, аспарагиназа, диуретики, сульфаниламиды, эстрогены, тетрациклины)
Аутоиммунный (изолированный аутоиммунный панкреатит, аутоиммунный панкреатит, ассоциированный с другими аутоиммунными заболеваниями Хронический панкреатит как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита (постнекротический (тяжелый острый панкреатит), рецидивирующий острый панкреатит, сосудистые заболевания)	Токсический и метаболический (гиперлипидемия, гиперкальциемия, кетоацидоз, алкоголь, курение)
Обструктивный (стеноз сфинктера Одди, обструкция протока (например, опухолью, периапулярными кистами двенадцатиперстной кишки), посттравматические рубцы панкреатических протоков (осложнение эндоскопических процедур: папиллосфинктеротомии, экстракции конкрементов и т. д.), pancreasdivisum)	Генетически детерминированный (наследственный) (аутосомно-доминантные — мутации PRSS1; аутосомно-рецессивные — мутации SPINK1, CFTR, CTRC, CPA1 и др.)
Идиопатический (раннего начала (средний возраст 20 лет, боль), позднего начала (средний возраст 56 лет, боль отсутствует у 50% пациентов; быстрое, развитие кальцификации, экзо- и эндокринной недостаточности), тропический: тропический кальцифицирующий панкреатит и фиброкалькулезный панкреатический диабет)	Аутоиммунный (первичный аутоиммунный панкреатит: 1-го типа (IgG-ассоциированный), 2-го типа; вторичный аутоиммунный панкреатит-синдромальный, на фоне системных заболеваний — соединительной ткани, ВЗК, первичного билиарного цирроза, первичный склерозирующий холангит, синдрома Сьергена)
	Другие (ишемический, радиационный, посттравматический)

(*CFTR*, *SPINK1*), а также многофакторные (*PRSS2*) формы [7, 8].

На сегодняшний день выделяют наследственный (НП) и семейный панкреатит [9, 10, 11]. Традиционно, к НП относят панкреатит, ассоциированный с высокопенетрантными гетерозиготными вариантами в гене *PRSS1*, к наиболее часто встречающимся мутациям относят р.Asn29Ile [12], р.Arg122His [13]. Семейный панкреатит, в свою очередь, подразумевает наличие отягощенного анамнеза случаями панкреатита у родственников 1–2 степени родства, исключение мутаций в генах *PRSS1* и *CFTR*, желчекаменной болезни и других возможных причин панкреатита [14]. Наследственный и семейный панкреатиты различаются по генетическим маркерам и диагностическим критериям. Основное отличие между этими формами заключается в методах диагностики: наследственный панкреатит определяется

наличием конкретных генетических вариантов, в то время как диагностика семейного панкреатита основана на семейном анамнезе и исключении других возможных причин.

С учетом проведенного анализа литературы, стоит отметить, что при обсуждении наследственного панкреатита важно рассматривать хронический панкреатит [15]. Одним из факторов риска развития ХП, как отмечалось выше, является — генетический [16, 17]. Давно показано, что у пациентов с наследственной предрасположенностью отмечается ранний возраст дебюта, экзокриная и эндокриная недостаточность более распространены по сравнению с другими причинами заболевания [18]. ХП является одной из актуальных проблем гастроэнтерологии, так как поражает в основном лиц трудоспособного возраста, часто сопровождаясь их инвалидизацией [19, 20].

2. Эпидемиология

Точные данные о распространенности наследственного панкреатита сложно оценить, что вероятно связано с редким выполнением генетических тестов вне специализированных центров. На сегодняшний день частота ХП среди взрослого населения

составляет 5–38 случаев на 100 000 человек, среди детей — 4–13 на 100 000. Распространенность НП колеблется от 0,3 до 0,57 на 100 000 человек [21]. Отмечается, что средний возраст пациентов с НП составляет 27–38 лет [22, 23].

3. Этиология, патогенез

На сегодняшний день общие факторы риска и этиология РОП и ХП представлены аббревиатурой TIGAR-O:

токсико-метаболические факторы (например, алкоголь, курение, гиперкальциемия, хроническая

Таблица 2
Синдромы,
связанные
с рецидивирующим
острым,
хроническим
панкреатитом

Синдром	Ген(ы)	Тип наследования	Отличительные клинические особенности
Синдром Алажиля	JAG1 NOTCH2	АД ¹	Холестаз Врожденные пороки сердца Типичные черты лица Позвонки бабочки
Дефицит апополипротеина С-II	APOC2	АР ²	Гепатоспленомегалия Эруптивные ксантомы Гипертриглицеридемия Липемия сетчатки
Детская атаксия с гипомиелинизацией ЦНС/исчезновением белого вещества	EIF2B1 EIF2B2 EIF2B3 EIF2B4 EIF2B5	АР	Прогрессирующая энцефалопатия Атаксия Атрофия зрительного нерва
Дефицит цитрина	SLC25A13	АР	Инфантильный внутрипеченочный холестаз Неспособность процветать в детстве Дислипидемия Гипераммониемия у взрослых с нервно-психическими симптомами
Муковисцидоз	CFTR	АР	Бронхоэктазы Бесплодие у мужчин Хронический синусит
Гиперлипопротеинемия типа I	LPL	АР	Тяжелая гипертриглицеридемия Рецидивирующий острый панкреатит Ксантоматы Гепатоспленомегалия
Гиперлипопротеинемия типа ID	GPIIIBP1	АР	
Синдром Йохансона-Близзарда	UBR1	АР	Врожденное экзокринное воспаление и недостаточность поджелудочной железы Множественные пороки развития, включая аплазию крыльев носа. Умственная отсталость (часто)
Изолированная метилмалоновая ацидемия	MCEE MMAA MMAVB MMADHC MMUT	АР	Метаболическая декомпенсация на белковосодержащей диете Интеллектуальная недееспособность Тубулоинтерстициальный нефрит Острый или хронический панкреатит
Синдром Пирсона	делеции/ дубликации мтДНК	Мат ³	Экзокринная и эндокринная дисфункция поджелудочной железы Фиброз поджелудочной железы Отказ костного мозга Сидеробластная анемия Часто приводит к летальному исходу в младенчестве
Пропионовая ацидемия	PCCA PCCB	АР	Прогрессирующая энцефалопатия Метаболические кризисы Кардиомиопатия
Синдром Швахмана-Даймонда	DNAJC21 EFL1 SBDS SRP54	АР (АД)	Экзокринная недостаточность поджелудочной железы Липоматоз поджелудочной железы Отказ костного мозга Скелетные аномалии Риск развития миелолейкоза
Болезнь Вильсона	ATP7B	АР	Болезнь печени Нарушение движения или ригидная дистония. Психиатрические проявления
Семейный аденоматозный полипоз	APC	АД	Желудочно-кишечные полипы Рак (например) кишечника, поджелудочной железы, щитовидной железы

¹АР- аутосомно-рецессивный,

²АД- аутосомно-доминантный,

³Мат — материнский тип наследования (митохондриальная ДНК)

болезнь почек); идиопатический; генетические факторы риска; аутоиммунный панкреатит; рецидивирующий острый или тяжелый острый панкреатит; обструктивный [24, 25, 26]. К генам, ассоциированным с развитием панкреатита согласно этиологической классификации панкреатитов, относят *PRSS1*, *CEL*, *CFTR*, *SPINK1*, *CTRC*, *CASR*, *CPA1*, *CLDN2*, *SLC26A9*, *GGT1* [27, 28]. Возможные факторы риска развития наследственного панкреатита в структуре хронического у детей и взрослых указаны в таблице 1.

Согласно данным литературы, можно выделить в группу пациентов с панкреатитом на фоне других заболеваний, представленных в таблице 2 [31–32].

Отдельное внимание стоит уделить панкреатиту, ассоциированному с мутациями в гене *CFTR*. Как известно, биаллельные мутации в этом гене являются причиной муковисцидоза — заболевания,

характеризующегося триадой симптомов: хроническая обструктивная болезнь легких, экзокринная недостаточность поджелудочной железы и повышение концентрации натрия и хлоридов в поту. Было выявлено, что как у пациентов с муковисцидозом, так и у родственников-носителей одного патогенного варианта в гене *CFTR* может развиваться панкреатит. Согласно исследованию *Maria M. Litvinova et al, 2020* [33] у всех носителей мутаций в гене *CFTR* (19 больных) отмечалось хроническое и прогрессирующее течение панкреатита, у 74% развился панкреонекроз, 37% пациентам потребовалось хирургическое лечение. Также авторы отмечают, что в России спектр вариантов гена *CFTR* у больных ХП существенно отличается от спектра мутаций *CFTR* у больных классическим муковисцидозом.

4. Клиническая картина

4.1. Критерии установления диагноза

Диагностика ХП включает сбор анамнеза для оценки манифестации и частоты эпизодов острого панкреатита, анализ семейного анамнеза для выявления возможных моделей наследования. В диагностическом пути пациентов с ХП применяются инструментальные методы, такие, как УЗИ органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография холангиопанкреатография, которые позволяют выявлять патологию, зачастую, на стадии осложнений или при длительно текущем патологическом процессе.

Острый панкреатит (ОП) диагностируется при наличии двух из следующих трех признаков [34]: внезапное появление типичных болей в эпигастрии и животе; повышение уровня амилазы или липазы сыворотки более чем в три раза выше верхней границы нормы; отек поджелудочной железы, скопление жира и перипанкреатической жидкости. Рецидивирующий острый панкреатит (РОП) — это состояние, характеризующееся более чем одним эпизодом ОП [35, 36]. Хронический панкреатит (ХП) характеризуется периодами обострения и рецидива, что приводит к замещению паренхимы поджелудочной железы фиброзной соединительной тканью, что в свою очередь влечёт за собой нарушение функции поджелудочной железы [37, 38]. Клинико-инструментальные особенности ХП включают

атрофию поджелудочной железы, фиброз, боль, деформацию и стриктуры протоков, кальцификации, экзокринную дисфункцию поджелудочной железы, эндокринную дисфункцию поджелудочной железы и дисплазию [39].

Диагностические критерии НП определены Европейским регистром наследственного панкреатита [40]. Диагноз НП может быть поставлен путем обнаружения мутации *PRSS1*, предрасполагающей к заболеванию, но приблизительно у 20% пациентов каузативный вариант неизвестен [41, 42, 43]. У пациентов без мутации диагноз устанавливается на основании клинических критериев, характеризующихся отягощенным семейным анамнезом, в частности, ≥ 2 родственников первой степени родства или ≥ 3 родственников в течение ≥ 2 поколений с идиопатическим рецидивирующим ОП или ХП [44].

Важно отметить, что генетическое тестирование на сегодняшний день проводилось на небольших выборках пациентов, что не позволяет в полной мере оценить вклад наследственного фактора в развитии заболевания. Часто в исследованиях анализируются разные гены, что затрудняет сравнительный анализ литературных данных. Расширение спектра тестирования позволит изучить взаимодействие между генами и прогрессирование заболеваний.

4.2. Осложнения

Своевременная диагностика и лечение играют важную роль в предотвращении осложнений хронического панкреатита. Основными аспектами возникновения осложнений являются уменьшение выработки пищеварительных ферментов, приводящее к нарушению всасывания белков и жиров; кальцификация поджелудочной железы, затрудняющая ее функционирование; и повреждение островков Лангерганса, которое может привести к развитию сахарного диабета.

Раннее определение генетических факторов риска может способствовать применению подходов таргетной или прецизионной точной медицины при остром рецидивирующем панкреатите (ОРП) и хроническом панкреатите. Важно подчеркнуть, что педиатрическая когорта является уникальной,

где незначительно влияние факторов окружающей среды (т.е. алкоголь и курение) и высокой распространенностью факторов риска ОРП и ХП [45]. В настоящее время проводятся исследования для выявления генетических маркеров, предсказывающих быстрое прогрессирование от острого к острому рецидивирующему и хроническому панкреатиту.

Пациенты с НП составляют группу высокого риска развития рака поджелудочной железы (РПЖ) с предполагаемым кумулятивным риском в течение жизни до 50% (средний возраст постановки диагноза РПЖ составляет 55–71 год) [46, 47]. Обследование пациентов с НП из США, Европы и Японии показало, что риск развития аденокарциномы к 70 годам составил 40%, у пациентов из Франции риск составил 50%, что соответствует более чем 50-кратному

увеличению по сравнению с риском в основной популяции, в то время, как в европейском исследовании кумулятивный риск развития аденокарциномы поджелудочной железы к 70 годам находится на уровне 20% [48].

По данным литературы, повышенный риск развития рака поджелудочной железы характерен для носителей мутаций в генах *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1*, *CTRC* [49, 50, 51]. Гены, ассоциированные

с развитием РПЖ представлены на рисунке 2, значение нуклеотидных вариантов в генах, ответственных за панкреатит в развитии злокачественных новообразований на сегодняшний день изучается. Обсуждается оптимальный возраст для начала скрининга, возможно начать обследование за пять лет раньше от возраста, в котором самое раннее был диагностирован рак поджелудочной железы, при этом не позже 40 лет.

5. Характеристика генов

Идентификация мутаций в генах, участвующих в пищеварительном протеазном/антипротеазном пути, расширила представление о патогенезе НП со стороны панкреонекроза [54]. Клинические и экспериментальные наблюдения показали, что преждевременная интрапанкреатическая активация пищеварительных протеаз имеет решающее значение для возникновения панкреатита. Большинство генов, ассоциированных с риском развития панкреатита кодируют пищеварительные протеазы, ингибитор трипсина или другие белки, экспрессирующиеся в поджелудочной железе [55]. Функциональные исследования позволяют классифицировать генетические варианты, определять их роль в развитии и прогрессировании панкреатита. По некоторым данным, генетические

тесты подтверждают роль аутоактивации трипсиногена и *CTRC*-зависимую деградацию трипсиногена как ключевых механизмов, определяющих внутрипанкреатическую активность трипсина [56]. Далее будут описаны некоторые гены, ассоциированные с развитием наследственного и хронического панкреатита, а также характерные клинические особенности.

В 1996 году был обнаружен первый генетический вариант, связанный с панкреатитом — мутация p.R122H в гене *PRSS1*. Мутации в гене *PRSS1* связывают с аутосомно-доминантным наследственным панкреатитом с неполной пенетрантностью, а также рассматривают как факторы риска при спорадическом ХП. Около 90% семей НП с нуклеотидными вариантами в гене *PRSS1* являются носителями

Таблица 3
Гены, ассоциированные с наследственным панкреатитом

Ген	Локус	Размер гена (ncbi; hg19)	Количество экзонов	Ассоциация
<i>CTRC</i>	1p36.21	10799	8	раннее начало хронического панкреатита, в сочетании с <i>CFTR</i> , более высокий риск
<i>SPINK1</i>	5q32	14615	4	повышен риск хронического панкреатита после острого панкреатита
<i>CFTR</i>	7q31.2	188,702	27	некоторые варианты ассоциированы с панкреатитом без патологии легких
<i>PRSS1</i>	7q34	3601	5	начало панкреатита до 10 лет, высокая пенетрантность
<i>PRSS2</i>	7q34	3591	5	анионный трипсиноген, есть протективные варианты у европейцев
<i>CLDN2</i>	Xq22.3	12,502	2	ассоциируется с переходом рецидивирующего острого панкреатита в хронический панкреатит; ассоциация с азооспермией [57]
<i>CPA1</i>	7q32.2	7615	10	«Misfolding» варианты могут приводить к АД панкреатиту
<i>CASR</i>	3q13.33-q21.1	107962	7	в сочетании с вариантами <i>PRSS1</i> , <i>SPINK1</i> или <i>CFTR</i> повышают риск панкреатита, особенно при употреблении алкоголя; ассоциация с гипо/гиперкальциемией
<i>CEL</i>	9q34.13	9881	11	сахарный диабет, липоматоз, экзокринная недостаточность и эндокринная дисфункция поджелудочной железы; ассоциация с сахарным диабетом
<i>TRPV6</i>	7q34	14530	15	раннее начало хронического панкреатита
<i>GSTT1</i>	22q11.2	8,146	5	глутатион-S-трансфераза, возможен повышенный риск панкреатита
<i>CTRB1</i>	16q23.1	5,937	7	химотрипсин B1, риск панкреатита
<i>CTRB2</i>	16q23.1	3,059	7	химотрипсин B2, риск панкреатита
<i>PNLIP</i>	10q25.3	21,925	13	липаза поджелудочной железы, обсуждается как вероятный фактор риска панкреатита
<i>SLC26A9</i>	1q32.1	30,405	21	хлорид-ионный канал, экзокринное повреждение поджелудочной железы
<i>CELA3B</i>	1p36.12	12,333	8	сериновая протеиназа, риск хронического панкреатита
<i>GGT1</i>	22q11.23	25,804	16	гамма-глутамилтрансфераза, риск панкреатита

мутаций p.N29I, p.R122C или p.R122H в гетерозиготном состоянии [58].

Ген *SPINK1* кодирует ингибитор сериновой протеазы Kazal типа 1. Патогенные варианты гена *SPINK1* преимущественно приводят к снижению ингибирования трипсина, что предрасполагает к панкреатиту [59,60]. Вариант N34S является наиболее распространенным гаплотипом, зарегистрированным во всем мире. В большинстве случаев для развития панкреатита требуется сочетание наличия мутации в гене *SPINK1* и других генетических факторов и/или факторов окружающей среды [61, 62].

Хотя гены *PRSS1* и *PRSS2* имеют 90% идентичность на уровне аминокислот, не было идентифицировано патогенных вариантов в гене *PRSS2* при НП или спорадическом ХП [63, 64]. Отсутствие мутаций в гене *PRSS2* при ХП может быть связано с более эффективной *CTRC*-опосредованной деградацией анионного трипсиногена, которая предотвращает внутри панкреатическую активацию фермента, независимо от мутаций [65].

При секвенировании гена *CTRC* у пациентов с неалкогольным НП выявлены гетерозиготные мутации, повышающие риск НП в среднем в 5 раз, у 4% пациентов. Потеря функции химотрипсина С (*CTRC*) происходит с помощью различных механизмов, которые включают дефектную секрецию из-за неправильного фолдинга, устойчивость к трипсин-опосредованной активации, каталитическую недостаточность или повышенную деградацию трипсином.

Выявлена инверсия в локусе *CTRB1/CTRB2*, модифицирующая риск алкогольного и неалкогольного ХП [66, 67]. Инверсия изменяет соотношение экспрессии изоформ химотрипсина *CTRB1* и *CTRB2* таким образом, что увеличивается защитная деградация трипсиногена и снижается риск НП.

Мутации в гене *CPA1* связаны с ранним началом ХП, а также чрезмерно представлены у пациентов с раком поджелудочной железы без патологий ПЖ в анамнезе [68, 69].

Однонуклеотидные делеции в гене *CEL*, кодирующего карбоксиэфирную липазу, вызывают диабет молодого типа с началом в зрелом возрасте (*MODY8*) [70]. Гибридный аллель *CEL* (*CEL-HYB1*), образованный между *CEL* и соседним псевдогеном *CELP*, был примерно в 5 раз более представлен при идиопатическом ХП по сравнению со средней популяционной частотой 0,5–1%.

Трансмембранный регулятор проводимости при муковисцидозе (*CFTR*) представляет собой регулируемый циклическим АМФ хлорид/бикарбонатный канал, локализованный в апикальной плазматической мембране эпителиальных клеток. Мутации в гене *CFTR* нарушают активность каналов или

влияют на уровни мембран и связаны с различными фенотипами, начиная от бессимптомного состояния до полиорганных симптомов, что приводит к диагностике муковисцидоза у гомозиготных и гетерозиготных носителей мутаций. Следует отметить, симптомы муковисцидоза гетерозиготных носителей обычно менее тяжелые и разнообразные по сравнению с гомозиготными носителями двух мутаций. У гетерозигот чаще встречаются легкие или умеренные формы легочных заболеваний, проблемы со слезными и потовыми железами, а также некоторые пищеварительные проблемы. Однако эти проявления не всегда прямо указывают на наличие муковисцидоза, так как они могут быть менее специфичны и выражены в меньшей степени [71, 72].

Кальций-чувствительный рецептор (*CASR*) регулирует гомеостаз кальция посредством секреции паратиреоидного гормона и реабсорбции кальция в почечных канальцах. Также *CASR* экспрессируется в поджелудочной железе, включая клетки протоков, где может реагировать на высокие концентрации кальция в панкреатическом соке, увеличивая секрецию протоковой жидкости. Варианты в гене *CASR* увеличивают риск НП, особенно у когорты людей с потреблением алкоголя [73, 74].

Показано, что преждевременная активация или мисфолдинг протеаз поджелудочной железы играет центральную роль в возникновении панкреатита и его прогрессировании. Хотя тот факт, что активация пищеварительных протеаз является ранним событием при остром панкреатите, общепризнан, вопрос о том, где и с помощью какого механизма инициируется этот процесс и играет ли он роль в хронизации, остается дискуссионным.

Паттерны наследования панкреатита остаются сложными, но обычно вовлечены мутации, затрагивающие гены *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR*, *CTRC*. С момента первого описания в 1952 году были идентифицированы десятки генетических изменений, которые модифицируют действие ферментов поджелудочной железы [75, 76]. Пациенты с НП имеют повышенный риск развития сахарного диабета, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и аденокарциномы поджелудочной железы.

При серьезных осложнениях, заболеваемости и прогрессирующем характере панкреатита требуется глубокое понимание этиологии, патофизиологических механизмов, диагностической оценки, стратегий лечения и понимания будущих исследований этого развивающегося заболевания. Проведение генетического тестирования, улучшение программ прецизионной медицины должно привести к значительному улучшению результатов лечения наследственного панкреатита.

Выводы

Исследование полиморфизма клинической картины, изучение частоты различных вариантов генов, ответственных за развитие наследственного панкреатита, способствуют ранней диагностике

панкреатита, оценки высокого риска развития панкреонекроза, сахарного диабета, рака поджелудочной железы, а также разработке новых подходов тактики ведения.

Список сокращений

ХП — хронический панкреатит
 ПЖ — поджелудочная железа
 ОРП — острый рецидивирующий панкреатит
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АСТ — аспартатаминотрансфераза
 ЩФ — щелочная фосфатаза
 ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза
 ЛПОИП — липопротеины очень низкой плотности

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
 УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости
 МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография
 МВ- муковисцидоз
 НП — наследственный панкреатит

Литература | References

- Le Bodic L. et al. An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(7):1504–1510.
- Comfort M. W., Steinberg A. G. Pedigree of a family with hereditary relapsing pancreatitis. *Gastroenterology*. 1952;21:54–64.
- Freud E., Barak R., Ziv N., Leiser A., Dinari G., Mor C., Zer M. Familial chronic recurrent pancreatitis in identical twins. Case report and review of the literature. *Arch Surg*. 1992; 127:1125–1128.
- McDougal J. C., Dharmadhikari N. D., Shaikh S. D. Disorders of the Pancreas. *Prim Care*. 2023;50(3):391–409. doi: 10.1016/j.pop.2023.03.005.
- Shelton C., LaRusch J., Whitcomb D. C. Pancreatitis Overview. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle. 2014.
- Hof K. F., Attenberger U. I. Klassifikation der Pankreatitis [Classification of pancreatitis]. *Radiologe*. 2021;61(6):524–531. doi: 10.1007/s00117-021-00855-x.
- Shelton C., Solomon S., LaRusch J. et al. PRSS1-Related Hereditary Pancreatitis. 2012 Mar 1 Updated 2019 Apr 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84399/>
- Geissl G. Chronic pancreatitis. *MMW, Munchener Medizinische Wochenschrift*, 1978;120(39), 1248–1248. doi: 10.1097/MOG.0000000000000461.
- Fu Y., Lucas A. L. Genetic Evaluation of Pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. 2022;32(1): 27–43. doi: 10.1016/j.giec.2021.08.006.
- Tan M., Schaffalitzky de Muckadell O. B., Jørgensen M. T. Hereditary pancreatitis. *Ugeskrift for Laeger*. 2020;182(7), V11190676-V11190676.
- Shelton C. A., Grubs R. E., Umopathy C., Yadav D., Whitcomb D. C. Impact of hereditary pancreatitis on patients and their families. *J Genet Couns*. 2020;29(6):971–982. doi: 10.1002/jgc4.1221.
- Teich Niels et al. “Mutations of human cationic trypsinogen (PRSS1) and chronic pancreatitis”. *Human mutation*. 2006;27.8: 721–730. doi: 10.1002/humu.20343.
- Chen J. M., Raguene O., Ferec C., Deprez P. H., Verellen-Dumoulin C. A CGC>CAT gene conversion-like event resulting in the R122H mutation in the cationic trypsinogen gene and its implication in the genotyping of pancreatitis. *J Med Genet*. 2000;37(11): E36. doi: 10.1136/jmg.37.11.e36.
- Müller R., Aghdassi A. A., Kruse J. et al. Lived Experience of Hereditary Chronic Pancreatitis — A Qualitative Interview Study. *Chronic Illn*. 2022;18(4):818–833. doi: 10.1177/17423953211039774.
- Hasan A., Moscoso D. I., Kastrinos F. The Role of Genetics in Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018;28(4):587–603. doi: 10.1016/j.giec.2018.06.001.
- Sahin-Tóth M. Hereditary Pancreatitis-25 Years of an Evolving Paradigm: Frank Brooks Memorial Lecture 2021. *Pancreas*. 2022;51(4):297–301. doi: 10.1097/MPA.0000000000002031.
- Rosendahl J, Witt H. Pathogenese der chronischen Pankreatitis [Pathogenesis of chronic pancreatitis]. *Internist (Berl)*. 2021;62(10):1007–1014. doi: 10.1007/s00108-021-01150-6.
- Simon P., Weiss F. U., Zimmer K. P. et al. Spontaneous and sporadic trypsinogen mutations in idiopathic pancreatitis. *JAMA*. 2002;288(17):2122. doi: 10.1001/jama.288.17.2122.
- Drewes Asbjørn M. et al. “Assessment of pain associated with chronic pancreatitis: An international consensus guideline”. *Pancreatology*. 2012;21.7: 1256–1284.
- Gardner Timothy B. et al. “Chronic pancreatitis and its effect on employment and health care experience: results of a prospective American multicenter study”. *Pancreas*. 2010;39.4: 498–501.
- https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=676
- Tan M., Schaffalitzky de Muckadell O. B., Jørgensen M. T. Hereditary pancreatitis. *Ugeskrift for Laeger*. 2020;182(7), V11190676-V11190676.
- Nelson H. A., Johnson L. M. Hereditary pancreatitis in a young adult: Acute to chronic. *Clin Biochem*. 2021;98:78–80. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.09.006.
- Whitcomb D. C.; North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(6): e00027. doi: 10.14309/ctg.0000000000000027
- Bordin D. S., Kucheryavy Yu. A., and Kiryukova M. A. “UPDATED ETIOLOGICAL CLASSIFICATION OF PANCREATITIS TIGAR-O (VERSION 2): ADAPTATION FOR RUSSIAN CLINICAL PRACTICE”. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020, vol. 48, no. 6, pp. 349–363.
 Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А., and Кирюкова М. А. “ОБНОВЛЕННАЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПАНКРЕАТИТОВ TIGAR-O (ВЕРСИЯ 2): АДАПТАЦИЯ ДЛЯ РОССИЙСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ” Альманах клинической медицины, vol. 48, no. 6, 2020, pp. 349–363.
- Conwell D. L., Banks P. A., Sandhu B. S. et al. Validation of Demographics, Etiology, and Risk Factors for Chronic Pancreatitis in the USA: A Report of the North American Pancreas Study (NAPS) Group. *Digestive diseases and sciences*, 2017;62(8), 2133–2140. doi: 10.1007/s10620-017-4621-z.
- Panchoo A. V., VanNess G. H., Rivera-Rivera E., Laborda T. J. Hereditary pancreatitis: An updated review in pediatrics. *World journal of clinical pediatrics*. 2022;11(1):27–37. doi: 10.5409/wjcp.v11.i1.27.

28. Prommer R., Kienbauer M., Kargl S., Schöfl R. Hereditary pancreatitis in childhood: course of disease and complications. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2021;133(13–14), 669–673. doi: 10.1007/s00508-021-01869-0.
29. Belmer S. V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A. I., Kornienko E. A., Privorotsky V. F. Diseases of the pancreas in children. Moscow: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2019, 528 p. (in Russ.)
Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Корниенко Е. А., Приворотский В. Ф. Болезни поджелудочной железы у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019, 528 с.
30. Etemad B., Whitcomb D. C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification. Updated clinical guidelines. *Journal: GDG*. 2020, Vol. 120, No. 3. pp. 682–707.
31. Spinner NB, Loomes KM, Krantz ID, et al. Alagille Syndrome. 2000 May 19 Updated 2024 Jan 4]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1273/>
32. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. 2012 May 17 Updated 2016 Oct 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>
33. Litvinova, Maria Mikhailovna et al. «Spectrum of CFTR gene mutations in patients with chronic pancreatitis in Russia». *Pediatric Dietology*. 2020;18(3): 5–18. (in Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2020-3-5-18.
Литвинова, Мария Михайловна et al. «Спектр мутаций гена CFTR у больных хроническим панкреатитом в России.» *Вопросы детской диетологии* 2020;18(3): 5–18. doi: 10.20953/1727-5784-2020-3-5-18.
34. Banks P. A., Freeman M. L.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2379–2400. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x.
35. Guda N. M., Muddana V., Whitcomb D. C. et al. Recurrent Acute Pancreatitis: International State-of-the-Science Conference With Recommendations. *Pancreas*. 2018;47(6):653–666. doi: 10.1097/MPA.0000000000001053.
36. Shelton C., LaRusch J., Whitcomb D. C. Pancreatitis Overview. 2014 Mar 13 Updated 2020 Jul 2]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190101/>
37. Whitcomb D. C. Primer on Precision Medicine for Complex Chronic Disorders. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(7): e00067. doi: 10.14309/ctg.0000000000000067.
38. Ammer-Herrmenau C., Ellenrieder V., Neesse A. Chronische Pankreatitis: Update Diagnostik und Therapie. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2022;60(07), 1131–1138.
39. Wertheim-Tysarowska K., Oracz G., Rygiel A. M. Genetic Risk Factors in Early-Onset Nonalcoholic Chronic Pancreatitis: An Update. *Genes*. 2021;12(5), 785. doi: 10.3390/genes12050785.
40. Howes, Nathan, et al. “Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe.” *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2.3 (2004): 252–261.
41. Girodon E., Rebours V., Chen J. M., Pagin A., Levy P., Ferec C., Bienvenu T. Clinical interpretation of PRSS1 variants in patients with pancreatitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2021;45(1): 101497. doi: 10.1016/j.clinre.2020.07.004.
42. Nishimori I, Onishi S. Hereditary pancreatitis in Japan: a review of pancreatitis-associated gene mutations. *Pancreatology*. 2001;1(5):444–447. doi: 10.1159/000055845.
43. Wu D., Bampton T. J., Scott H. S., et al. The clinical and genetic features of hereditary pancreatitis in South Australia. *Med J Aust*. 2022;216(11):578–582. doi: 10.5694/mja2.51517.
44. Joergensen, Maiken Thyregod, et al. “Genetic, epidemiological, and clinical aspects of hereditary pancreatitis: a population-based cohort study in Denmark.” *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG* 105.8 (2010): 1876–1883.
45. Weiss F. U., Laemmerhirt F., Lerch M. M. Etiology and Risk Factors of Acute and Chronic Pancreatitis. *Visceral medicine*. 2019;35(2):73–81. doi: 10.1159/000499138.
46. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., DiMagno E. P., Elitsur Y., Gates Jr L. K., Perrault J.; International Hereditary Pancreatitis Study Group. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *Journal of the national cancer institute*. 1997;89(6): 442–446.
47. Chhoda A., Lu L., Clerkin B. M., Risch H., Farrell J. J. Current Approaches to Pancreatic Cancer Screening. *The American journal of pathology*. 2019;189(1), 22–35. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.09.013.
48. Le Cosquer G., Maulat C., Bournet B., Cordelier P., Buscail E., Buscail L. Pancreatic Cancer in Chronic Pancreatitis: Pathogenesis and Diagnostic Approach. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):761. Published 2023 Jan 26. doi: 10.3390/cancers15030761.
49. Shelton C. A., Umapathy C., Stello K., Yadav D., Whitcomb D. C. Hereditary pancreatitis in the United States: survival and rates of pancreatic cancer. *The American journal of gastroenterology*. 2018;113(9):1376.
50. Goggins M., Overbeek K. A., Brand R., Syngal S., Del Chiaro M., Bartsch D. K., Bruno, M. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2019.
51. Scholten L. et al. Prophylactic total pancreatectomy in individuals at high risk of pancreatic ductal adenocarcinoma (PROPAN): systematic review and shared decision-making programme using decision tables. *United European gastroenterology journal*. 2020;8(8):865–877.
52. Idachaba S. et al. A review of pancreatic cancer: epidemiology, genetics, screening, and management. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2019;7(4):663.
53. Pantaleo A. et al. Understanding the Genetic Landscape of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma to Support Personalized Medicine: A Systematic Review. *Cancers*. 2023;16(1):56.
54. Fu Y., Lucas, A. L. Genetic Evaluation of Pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2022;32(1):27–43. doi: 10.1016/j.giec.2021.08.006.
55. Lee B., Adamska J. Z., Namkoong H., et al. Distinct immune characteristics distinguish hereditary and idiopathic chronic pancreatitis. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2705–2711. doi: 10.1172/JCI134066.
56. Mayerle J., Sandler M., Hegyi E., Beyer G., Lerch M. M., Sahin-Tóth M. Genetics, cell biology, and pathophysiology of pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):1951–1968. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.081.
57. Askari M. et al. Identification of a missense variant in CLDN2 in obstructive azoospermia. *Journal of Human Genetics*. 2019;64(10):1023–1032.
58. Girodon E., Rebours V., Chen J. M. et al. Clinical interpretation of PRSS1 variants in patients with pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(1):101497. doi: 10.1016/j.clinre.2020.07.004.

59. Felicelli C., Pezhouh M. K. Histopathology of SPINK-1 Hereditary Pancreatitis. *International journal of surgical pathology*. 2021;29(5): 529–533. doi: 10.1177/1066896920980086.
60. Felicelli, Christopher, and Maryam K. Pezhouh. "Histopathology of SPINK-1 Hereditary Pancreatitis." *International Journal of Surgical Pathology*. 2021;29(5): 529–533. doi: 10.1177/1066896920980086.
61. Koziel D., Gluszek S., Kowalik A. et al. Genetic mutations in SPINK1, CFTR, CTSC genes in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:70. doi: 10.1186/s12876-015-0302-6.
62. Witt H., Luck W., Hennies H. C., Classen M., Kage A., Lass U., Landt O., Becker M. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nature genetics*. 2000;25(2), 213–216. doi: 10.1038/76088.
63. Rowen L., Koop B. F., Hood L. The complete 685-kilobase DNA sequence of the human beta T cell receptor locus. *Science*. 1996;272(5269):1755–1762. doi: 10.1126/science.272.5269.1755.
64. Witt H., Sahin-Tóth M., Landt O. et al. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2006;38:668–673. doi: 10.1038/ng1797.
65. Wang J., Wan J., Wang L., Pandol S. J., Bi Y., Ji B. Wild-type human PRSS2 and PRSS1R122H cooperatively initiate spontaneous hereditary pancreatitis in transgenic mice. *Gastroenterology*. 2022;163(1):313–315. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.009.
66. Rosendahl J., Kirsten H., Hegyi E. et al. Genome-wide association study identifies inversion in the CTRB1-CTRB2 locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2018;67(10):1855–1863. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314454.
67. Jermusyk A., Zhong J., Connelly K. E. et al. A 584 bp deletion in CTRB2 inhibits chymotrypsin B2 activity and secretion and confers risk of pancreatic cancer. *Am J Hum Genet*. 2021;108(10):1852–1865. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.09.002.
68. Witt H. et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nature genetics*. 2013;45(10):1216–1220.
69. Tamura K. et al. Mutations in the pancreatic secretory enzymes CPA1 and CPB1 are associated with pancreatic cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(18):4767–4772.
70. El Jellas K., Dušátková P., Haldorsen I. S. et al. Two New Mutations in the CEL Gene Causing Diabetes and Hereditary Pancreatitis: How to Correctly Identify MODY8 Cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(4): e1455–e1466. doi: 10.1210/clinem/dgab864.
71. O'Brien C.M., O'Brien A.C., Gleeson L., Conlon K., Feeney J., Malone D.E. Imaging of genetically-mediated pancreatitis. *Clin Imaging*. 2020;65:113–118. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.04.005.
72. Sharer N., Schwarz M., Malone G. et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339(10):645–652. doi: 10.1056/NEJM199809033391001.
73. Whitcomb D. C. Genetics of alcoholic and nonalcoholic pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2012;28(5):501–506.
74. da Costa M. Z. G. et al. Genetic risk for alcoholic chronic pancreatitis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2011;8(7):2747–2757.
75. COMFORT M. W., STEINBERG A. G. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology*. 1952;21(1):54–63.
76. Phadke M. Y., Sellers Z. M. Current clinical opinion on CFTR dysfunction and patient risk of pancreatitis: diagnostic and therapeutic considerations. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2022;16(6):499–509. doi: 10.1080/17474124.2022.2084072.

К статье

Генетические аспекты наследственного панкреатита (стр. 205–214)

To article

Genetic aspects of hereditary pancreatitis (p. 205–214)

Рисунок 1
Распространенность наследственного панкреатита в структуре хронического у детей и взрослых

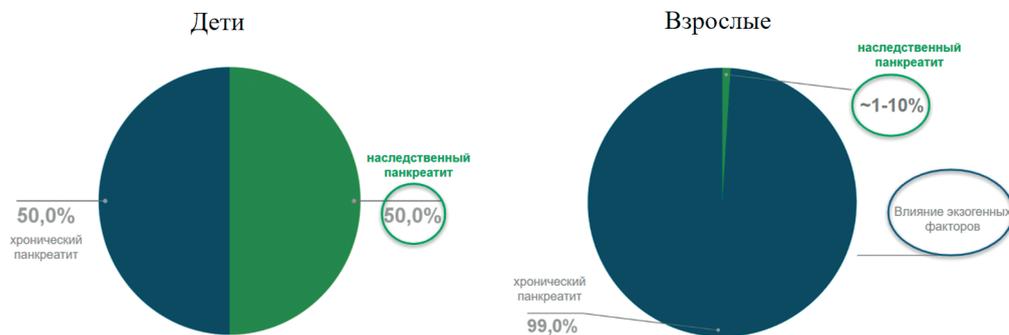


Рисунок 2
Гены, ассоциированные с развитием злокачественных новообразований поджелудочной железы и наследственного панкреатита [52, 53]

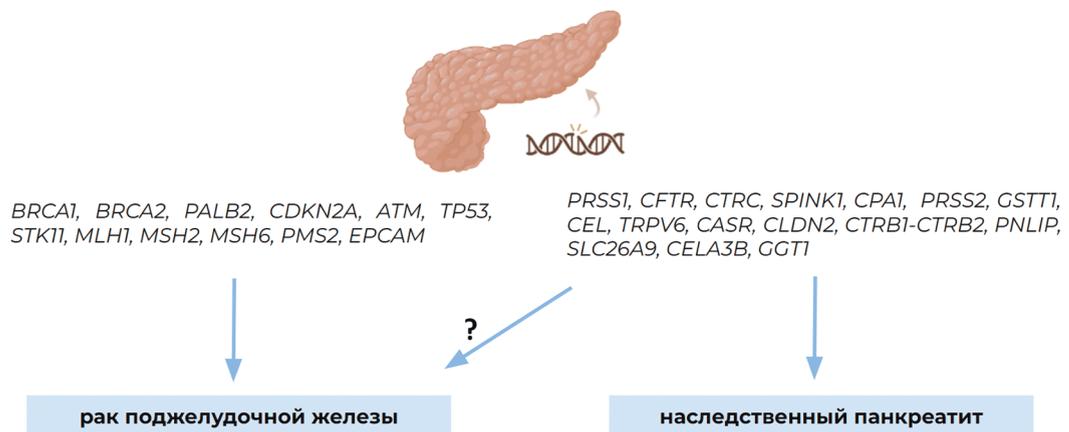


Рисунок 3
Локализация гена *PRSS1* на длинном плече хромосомы 7, 3D-структура сериновой протеазы 1

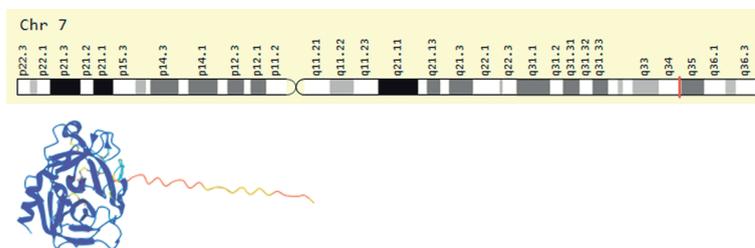


Рисунок 4
Локализация гена *SPINK1* на длинном плече хромосомы 5, 3D-структура ингибитора сериновой протеазы Казал-тип 1

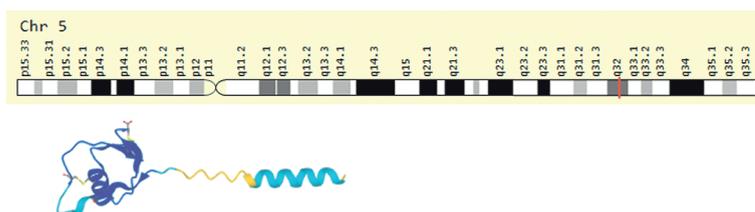


Рисунок 5

Локализация гена *PRSS2* на длинном плече хромосомы 7, 3D-структура сериновой протеазы 2

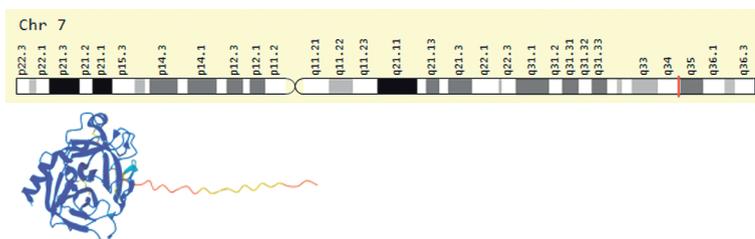


Рисунок 6

Локализация гена *STRC* на коротком плече хромосомы 1, 3D-структура химотрипсина С

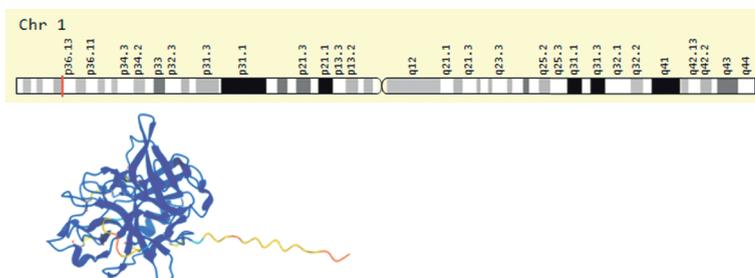


Рисунок 7

Локализация гена *CPA1* на длинном плече хромосомы 7, 3D-структура карбоксипептидазы А1

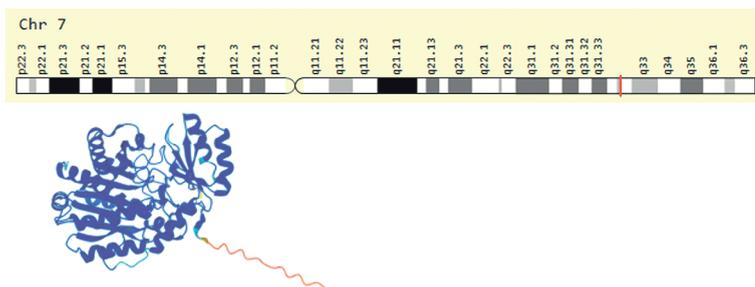


Рисунок 8

Локализация гена *SEL* на длинном плече хромосомы 9, 3D-структура карбоксилэстеразной липазы

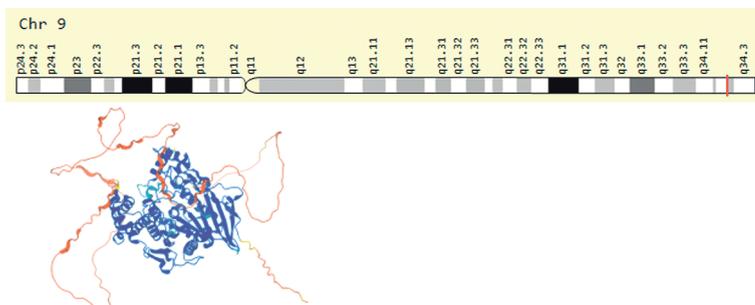


Рисунок 9

Локализация гена *CFTR* на длинном плече хромосомы 7, 3D-структура CF — регулятора трансмембранной проводимости

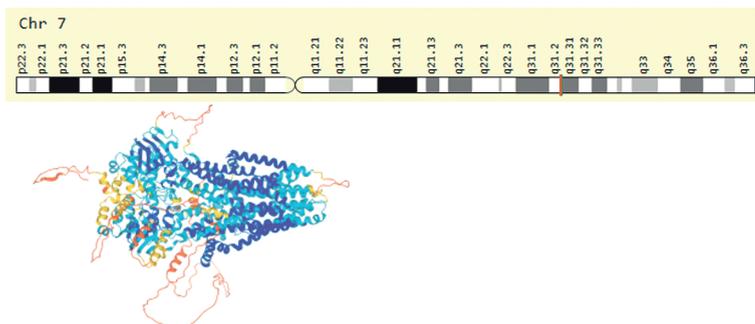


Рисунок 10

Локализация гена *CASR* на длинном плече хромосомы 3, 3D-структура кальций-чувствительного рецептора

