

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-78-83

## Генетические особенности и варианты течения наследственного панкреатита у детей

Минина С. Н.<sup>1</sup>, Корниенко Е. А.<sup>1</sup>, Суспицын Е. Н.<sup>1,2</sup>, Имянитов Е. Н.<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

## Genetic features and variants of hereditary pancreatitis in children

S. N. Minina<sup>1</sup>, E. A. Kornienko<sup>1</sup>, E. N. Suspitsin<sup>1,2</sup>, E. N. Imyanotov<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia<sup>2</sup> Scientific Research Institute N. N. Petroff, Saint Petersburg, Russia

**Для цитирования:** Минина С. Н., Корниенко Е. А., Суспицын Е. Н., Имянитов Е. Н. Генетические особенности и варианты течения наследственно-го панкреатита у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5): 78–83. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-78-83

**For citation:** Minina S. N., Kornienko E. A., Suspitsin E. N., Imyanotov E. N. Genetic features and variants of hereditary pancreatitis in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;165(5): 78–83. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-78-83

✉ *Corresponding author:***Корниенко****Елена Александровна**

Elena A. Kornienko

elenkornienk@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2743-1460>**Корниенко Елена Александровна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии; [elenkornienk@yandex.ru](mailto:elenkornienk@yandex.ru)**Минина Светлана Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии; [s.drozdova@mail.ru](mailto:s.drozdova@mail.ru)**Суспицын Евгений Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики;[evgeny.suspitsin@gmail.com](mailto:evgeny.suspitsin@gmail.com)**Имянитов Евгений Наумович**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики;[evgeny@imyanitov.spb.ru](mailto:evgeny@imyanitov.spb.ru)Elena A. Kornienko, Doctor of Med.Sci, Professor, Head of the Department of Gastroenterology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2743-1460>

Svetlana N. Minina, Cand.of Med. Sci, Associate Professor of the Department of Gastroenterology

Evgeny N. Suspitsin, Cand.of Med. Sci, Associate Professor of the Department of General and Molecular Genetics

Evgeny N. Imyanotov, Doctor of Med.Sci, Professor, Head of the Department of General and Molecular Genetics

### Резюме

Хронический панкреатит — полиэтиологическое заболевание, характеризующееся прогрессирующими структурными изменениями поджелудочной железы с развитием ее экзо- и эндокринной недостаточности. В детском возрасте возможными причинами хронического панкреатита могут быть обструкция протоков железы вследствие желчнокаменной болезни, хронического холецистита с билиарным сладжем, аномалии выводящих протоков; ожирение и гиперлипидемии; травмы живота и инфекционные поражения железы. В последние годы вследствие расширения возможностей диагностики установлены новые вероятные варианты хронического панкреатита: аутоиммунный и наследственный.

Согласно литературным данным, более 70% детей с идиопатическим хроническим панкреатитом имеют генетические мутации SFTR, PRSS1 и SPINK1-генов, как одиночные, так и сочетанные. Это приводит к нарушению баланса активации и инактивации трипсиногена в ткани железы. Тяжелые мутации могут быть самостоятельной причиной хронического панкреатита, легкие проявляют себя на фоне воздействия внешних факторов.

В исследование включены: а) семейные случаи панкреатита (16 семей, 37 больных); б) пациенты с идиопатическим панкреатитом, т.е., с наличием острого рецидивирующего или хронического панкреатита невыясненной этиологии и отсутствием похожих заболеваний среди родственников (n = 21).

**Проведён анализ** 19 частых мутаций в 5 известных генах (PRSS1, SPINK1, CTRC, CFTR, CPA1), ассоциированных с развитием НП.

**Результаты:** мутации выявлены у 11 из 58 пациентов (19%), и у двух из 190 здоровых доноров (2%);  $p < 0.0001$ . Причину развития панкреатита удалось выявить у членов 5 из 16 (31%) семей, и только у 1 из 27 (4%) больных с идиопатической формой заболевания.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, наследственный панкреатит, генетические факторы риска

## Summary

Chronic pancreatitis is a polyetiological disease characterized by progressive structural changes of the pancreas with the development of its exo- and endocrine insufficiency. In childhood, possible causes of chronic pancreatitis may be obstruction of the ducts of pancreas due to gallstone disease, chronic cholecystitis with biliary sludge, anomalies of the excretory ducts; obesity and hyperlipidemia; injuries of the abdomen and infectious lesions of the gland. In recent years, due to better diagnostics, new probable variants of chronic pancreatitis have been found: autoimmune and hereditary.

**According** to reviewing data, more than 70% of children with idiopathic chronic pancreatitis have genetic mutations of SFTR, PRSS1 and SPINK1 genes, both single and combined. This leads to disturbance of the balance of activation and inactivation of trypsinogen in the pancreatic tissue. Severe mutations can be an independent cause of chronic pancreatitis, mild mutations manifest after environmental impact.

**The study** included: a) family cases of pancreatitis (16 families, 37 patients); b) patients with idiopathic pancreatitis, i.e., with the presence of acute recurrent or chronic pancreatitis of unknown etiology and the absence of similar diseases among relatives (n = 21).

An analysis of 19 frequent mutations in 5 known genes (PRSS1, SPINK1, CTSC, CFTR, CPA1) associated with the development of NP was carried out.

**Results:** mutations were detected in 11 of 58 patients (19%), and in two of 190 healthy donors (2%);  $p < 0.0001$ . The cause of the development of pancreatitis was identified in members of 5 of 16 (31%) families, and only in 1 of 27 (4%) patients with an idiopathic form of the disease.

**Keywords:** chronic pancreatitis, hereditary pancreatitis, genetic risk factors

---

Работа поддержана грантом РФФИ 17–29–06069

Research is supported by grant of Russian Fundamental Research Foundation 17–29–06069

---

Хронический панкреатит (ХП) – это полиэтиологическое заболевание, характеризующееся прогрессирующими структурными изменениями поджелудочной железы с развитием ее экзо- и эндокринной недостаточности. В детском возрасте оно встречается редко, и его истинная распространенность неизвестна (1). Рецидивирующий панкреатит (РП) характеризуется повторными приступами острого панкреатита (не менее 2 эпизодов), в промежутках между которыми структурно и функционально поджелудочная железа возвращается к норме. Однако РП может быть начальным этапом ХП, и оба они характеризуются рецидивирующим или непрерывным воспалением поджелудочной железы, которое в итоге приводит к необратимым структурным изменениям ПЖ вследствие формирования фиброза, деформации протоков и, как следствие – к нарушению функций ПЖ: экзокринной с недостаточностью пищеварения и эндокринной, проявляющейся сахарным диабетом.

В детском возрасте возможными причинами ХП могут быть:

- обструкция протоков ПЖ вследствие желчно-каменной болезни, хронического холецистита с билиарным сладжем, аномалии выводящих протоков;
- ожирение и гиперлипидемия;
- травма живота
- инфекционные поражения железы.

В последние годы вследствие расширения возможностей диагностики установлены новые

вероятные варианты хронического панкреатита: аутоиммунный и наследственный.

Появление и широкое внедрение новых методов визуализации (МРТ, КТ, МРХПГ, эндоУЗИ), новых иммунологических маркеров (IgG4) и новые возможности генетических исследований (экзомное и полногеномное секвенирование) позволили диагностировать ХП на ранних стадиях и верифицировать его этиологию. (4).

Совершенствование в течение последних лет методов генетической диагностики позволило раскрыть природу наследственного и идиопатического ХП. В настоящее время установлены мутации катионного трипсиногена (PRSS1), ингибитора серин-протеазы 1 Kazal (SPINK1), трансмембранного регулятора (SFTR), химотрипсина С (CTSC), которые могут предрасполагать к развитию ХП.

Катионный трипсиноген, известный также как серин-протеаза 1 (PRSS1) – один из главных ферментов, синтезируемых поджелудочной железой. В панкреатическом соке различают 3 вида трипсиногена: катионный, анионный и мезотрипсиноген; соотношение катионного к анионному в норме составляет примерно 1:1,5 [7]. Катионный трипсиноген более склонен к самоактивации и резистентен к аутолизу. Вследствие мутаций PRSS1-гена в поджелудочной железе может увеличиваться содержание катионного трипсиногена, самоактивация которого инициирует дальнейший каскад активации всех остальных протеолитических ферментов. Наиболее часто встречается мутация R122H, она обуславливает устойчивость трипсиногена

к воздействию протеаз и чаще других встречается в семьях с отягощенной по ХП наследственностью [5]. Несколько реже встречается мутация N291, облегчающая самоактивацию PRSS1, также свойственная наследственному ХП. Редко обнаруживаются мутации A16V, D22G, K23R, 28delTCC. Мутации PRSS1 были обнаружены М. Sultan с соавт. [4] у 24% детей с ХП, что значительно превышает заявленную ранее частоту (9%) [8].

Наследственный панкреатит – аутосомно-доминантное заболевание с высокой пенетрантностью (80%). В большинстве семей с отягощенным анамнезом обнаружены R122H и N291-мутации PRSS1 [9]. Редкие мутации (A16V и др.) имеют низкую пенетрантность, поэтому обычно встречаются у пациентов без отягощенной наследственности, т.е. при идиопатическом ХП. SPINK1 – основной ингибитор трипсина, специфический инактивирующий фактор при интрапанкреатической активации протеаз. Он был впервые описан Kazal с соавт. в 1948 г. SPINK1 присутствует не только в поджелудочной железе, но и в печени, легких, почках, яичниках, молочных железах, а также по ходу желудочнокишечного тракта, где он выполняет цитопротективные функции. SPINK1, соединяясь с PRSS1, образует ковалентную связь, но при длительной инкубации *in vitro* PRSS1 может вновь освобождаться. Ген, кодирующий SPINK1, локализуется на хромосоме 5, мутации в нем обнаружены у 27–34% детей с идиопатическим ХП [10], наиболее частой мутацией является N34S, возможны и другие варианты (M1T). Мутации SPINK1 свойственны также тропическому ХП. В результате мутагенеза SPINK1 снижается его ингибирующая активность или происходит неполная деградация ингибируемой молекулы. Вероятность развития ХП выше у гомозигот, пенетрантность составляет 25% [6]. Существует точка зрения, что мутации SPINK1 сами по себе не могут вызвать ХП, и он развивается вследствие других причин, но, согласно другой теории, заболевание при этом наследуется по аутосомно-рецессивному типу [11]. Скорее всего, это зависит от характера мутации: так, при тяжелой мутации M1T заболевание наследуется аутосомно-доминантно, а при легкой мутации N34S – аутосомно-рецессивно. Возможно, ХП развивается при сочетании легких мутаций различных генов и дополнительном воздействии внешних факторов. Так, при ХП обнаружены мутации CFTR-гена, которые принято связывать с развитием муковисцидоза. Панкреатит крайне редко развивается при недостаточности поджелудочной железы у больных муковисцидозом, но встречается у 1–2% больных с нормальной функцией ПЖ [12]. CFTR экспрессируется на апикальной мембране дуктальных клеток поджелудочной железы и контролирует не только транспорт хлора, но и секрецию бикарбонатов в панкреатический сок. В настоящее время известно более 1000 мутаций CFTR, которые разделены на 5 классов. Первые 3 обычно ассоциированы с тяжелыми клиническими проявлениями, а 4 и 5 снижают, но не устраняют функции CFTR, поэтому считаются легкими. Наиболее частая тяжелая мутация, ассоциированная с развитием муковисцидоза, – F508. Однако в отличие

от муковисцидоза при ХП обычно выявляют гетерозиготные мутации, одна из которых может быть тяжелой, а другая – легкой, либо же обе будут легкими (мутации 5T или 7T-аллеля, pL997F, A349V и др.). При этом функции поджелудочной железы исходно не страдают, нарушен не столько транспорт хлора, сколько бикарбонатов в протоках ПЖ. Панкреатическая дисфункция при муковисцидозе может быть связана со снижением pH в протоках и просвете ацинусов [13]. Снижение pH может нарушать сольubilизацию белков, транспорт гранул зимогенов или же способствовать аутоактивации трипсиногена. При снижении pH нарушается также аутодеградация трипсина и его переход в неактивный мезотрипсин. Мутации CFTR были обнаружены М. Sultan с соавт. [5] у 48% детей с ХП, это соответствует данным М. D. Bishop (45%) [14] и несколько превышает показатели S. Keiles (32%) [8]. Мутации CFTR могут сочетаться с мутациями других генов, например PRSS1 или SPINK1, что увеличивает вероятность развития ХП. Общая гипотеза развития ХП связана с нарушением баланса активности протеаз и их ингибиторов в панкреатической паренхиме. D. C. Whitcomb с соавт. [15] впервые продемонстрировали, что мутации в генах, кодирующих панкреатические ферменты, ассоциированы с ХП. Облегчение активации трипсиногена может быть общим начальным шагом в развитии панкреатита, обусловленного этими мутациями. Открытие мутаций SPINK1 подчеркнуло важность системы, ингибирующей протеазы, в патогенезе ХП [10]. Иными словами, обуславливающие повышение активности ферментов мутации катионного трипсиногена и потеря функций ингибиторов протеаз как в отдельности, так и в совокупности нарушают внутрипанкреатический баланс протеаз и их ингибиторов. Пенетрантность простых мутаций может зависеть от того, в какой степени та или иная мутация влияет на функции данного гена. Подобно CFTR-гену мутации PRSS1 и SPINK1 могут быть как тяжелыми, так и легкими. Тяжелые мутации обуславливают высокую пенетрантность, и их одних достаточно для манифестации заболевания. Легкие мутации клинически проявляют себя либо в ассоциации с другими, либо на фоне воздействия внешних факторов. Данная гипотеза объясняет, почему указания на семейные случаи ХП имеют место лишь у некоторых больных ХП.

Различные мутации вышеописанных генов, по данным М. Sultan с соавт. [5], были обнаружены у 23 (79,3%) из 29 детей с первичным (идиопатическим) ХП. У 26% пациентов имели место сочетанные мутации разных генов: PRSS1, SPINK1, CFTR [5]. Наличие указанных мутаций при идиопатическом ХП (т.е. панкреатите неустановленной этиологии) у детей свидетельствует о существенном вкладе генетической предрасположенности в развитие ХП. Вероятно, в большинстве случаев развитие ХП обусловлено влиянием внешних факторов на фоне генетической предрасположенности.

**Целью нашего исследования** было оценить распространенность и клиническое значение мутаций в генах PRSS1, CFTR, CTSC и SPINK1 у детей с хроническим и рецидивирующим панкреатитом.

## Материал и методы

Исследование проводилось в гастроэнтерологическом отделении ДГБ№ 2 Св. Марии Магдалины г. Санкт-Петербурга и в гастроэнтерологическом отделении клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ. Отбор пациентов производили в несколько этапов. На первом этапе из общего потока больных, поступивших на обследование в отделения с жалобами на боли в животе, отбирали пациентов, предъявляющих жалобы на боли, свойственные панкреатиту: длительные упорные или повторные боли с преимущественной локализацией в эпигастрии и левом верхнем квадранте живота, сопровождающиеся тяжестью в эпигастрии, тошнотой, иногда рвотой, при объективном исследовании – болезненностью при пальпации в проекции поджелудочной железы. На основании последующего комплексного обследования, включавшего биохимический анализ крови с определением активности амилазы и липазы; УЗИ брюшной полости

с эхохолестистографией, эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) поджелудочной железы, исследование эластазы-1 в кале, а также по показаниям КТ и МРХПГ. Диагноз панкреатита устанавливали в случае обнаружения 2 из 3 признаков: типичной клинической симптоматики, повышения уровня амилазы или липазы, обнаружения изменений структуры ПЖ, по данным методам визуализации.

Генетическое тестирование была выполнено в генетической лаборатории ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (зав.лабораторией Е. Н. Суспицын). Проведён анализ 19 частых мутаций в 5 известных генах (PRSS1, SPINK1, CTRC, CFTR, CPA1), ассоциированных с развитием наследственного панкреатита.

Пациенты, у которых были обнаружены мутации в любом из вышеупомянутых генов были включены в исследование, также были обследованы их родители.

## Результаты

Генетическое исследование проведено 41 ребенку с идиопатическим панкреатитом. Мутации в генах были выявлены у 6 (14%) детей, из них в гене CFTR у 3 (7%) пациентов, 1 (2%) пациент имел мутацию SPINK1, у 2 (4,8%) детей обнаружены мутации PRSS1. У большинства пациентов: 35 (85%) человек – генетические мутации выявлены не были.

Отягощенный семейный анамнез по ХП был у 5 из 6 пациентов с установленными генетическими мутациями (83%): у 2 с мутациями в гене CFTR, у 2 – в гене PRSS1 и у 1 – в гене SPINK1. При обследовании родственников у всех были выявлены соответствующие мутации в тех же генах. Среди остальных 35 детей с идиопатическим

панкреатитом, у которых генетических мутаций выявлено не было, анамнестически наследственность была отягощена у 8, но ни у одного больного ребенка, ни у ближайших родственников, мутации вышеуказанных генов выявлены не были.

Средний возраст первого эпизода панкреатита у пациентов с установленными генетическими мутациями (1 группы) был 5 лет (от 9 месяцев до 13 лет), а средний возраст установления диагноза ХП – 6,5 лет (диапазон 1–16 лет).

Анализ клинической симптоматики у этой группы больных показал, что главным симптомом у всех детей была боль в животе (100%), достаточно часто беспокоила повторная рвота (74%), тошнота (40%), редко – диарея (13%).

### *Мутации CFTR:*

Мутации CFTR были выявлены у половины (3/6) пациентов, все были в гетерозиготном варианте. В этой группе пациентов был самый ранний дебют панкреатита – в 9 месяцев, у остальных двух детей – в 5 лет; у 2 больных были родственники,

страдающие ХП, 1 пациент не имел отягощенной наследственности по панкреатиту.

Уровень фекальной эластазы у всех больных был в норме.

### *PRSS1 мутация:*

Мутация PRSS1 обнаружена у 2 из 6 пациентов (33%), дебют панкреатита у них был также ранним: в 4 и 2 года. Мутации также были в гетерозиготном состоянии.

Клинически оба случая характеризовались рецидивами тяжелого панкреатита. По тяжести состояния в период обострения оба пациента находились в отделении ОПИТ и, несмотря на быструю

постановку диагноза, адекватно начатое активное лечение и поддерживающую терапию и диету, давали частые рецидивы в дальнейшем. У обоих детей была установлена тяжелая экзокринная недостаточность ПЖ (эластаза-1 в кале снижена менее 50мкг/г). Оба пациента имели отягощенную наследственность по панкреатиту и в обоих случаях у родственников выявлены те же мутации.

### *SPINK1 мутация:*

Мутация SPINK1 была обнаружена у 1 из 6 пациентов; она была также гетерозиготной. Ребенок имел отягощенный семейный анамнез по ХП, та же мутация выявлена у его мамы, страдающей ХП. В этом случае дебют панкреатита был позднее – в 13 лет.

Панкреатит протекал тяжело, осложнился образованием крупной кисты поджелудочной железы, из которой было 2 эпизода кровотечения. Несмотря на такое тяжелое течение, экзокринная функция ПЖ была сохранена (уровень эластазы-1 в кале-565 мкг/г).

## Обсуждение

Генетическое и иммунологическое исследование детей с ХП наряду с современными методами визуализации (магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндоУЗИ) позволят более точно оценить механизм развития заболевания у каждого конкретного больного. Независимо от механизма развития, ХП характеризуется сходными клиническими симптомами и течением. Обычно заболевание начинается с рецидивирующих приступов абдоминальной боли, приступы со временем могут утрачивать свою остроту, но постепенно нарастают симптомы панкреатической недостаточности: тяжесть и дискомфорт, периодическая диарея, недостаточные весовые прибавки. Сходная клиническая симптоматика требует более тщательного исследования и исключения во всех случаях панкреатита у детей обструктивных причин (прежде всего – аномалий развития ПЖ и протоков), метаболических нарушений (гиперлипидемии), токсических и инфекционных причин, а также аутоиммунного панкреатита (IgG4). В детском возрасте весьма вероятна и манифестация наследственного панкреатита. Генетическое исследование с определением мутаций причинно-значимых генов PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC позволяет раскрыть генетическую природу идиопатического панкреатита и установить точный механизм его развития. Вместе с тем, генетическое обследование больного и членов его семьи дает возможность прогнозировать как течение панкреатита у ребенка, так и риск его развития у других членов семьи.

Проведенное нами исследование показало, что лишь у 14% детей с рецидивирующим и хроническим панкреатитом заболевание обусловлено мутациями генов PRSS1, SPINK1, CFTR. При этом вероятность обнаружения мутации значительно выше в случае семейной формы заболевания. Наши результаты существенно отличаются от

данных М. Sultan с соавт. [5], которые выявили генетические мутации у 79% больных ХП. Возможно, это объясняется географическими различиями частоты встречаемости данных мутаций в разных популяциях. Обращает внимание факт, что во всех случаях у наших пациентов мутации присутствовали в гетерозиготном состоянии, что указывает на вероятный аутосомно-доминантный путь наследования наследственного панкреатита. В то же время, отсутствие у большинства наших пациентов мутаций генов PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC при отсутствии других причин ХП может предполагать возможности участия других генов, которые пока не известны. Это косвенно подтверждается также указанием на случаи панкреатита в семьях детей, у которых не выявлено никаких мутаций в исследованных генах.

Большинство детей, у которых были выявлены мутации в генах CFTR и PRSS1, по нашим данным, давали раннюю манифестацию панкреатита – до 5 лет, причем в случае мутаций PRSS1 – с ранним развитием внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Панкреатит при мутации SPINK1, которая была выявлена у 1 пациентки, характеризовался тяжелым осложненным течением с развитием крупных кист и кровотечением из них. То есть, наследственный панкреатит, согласно полученным нами данным, характеризуется ранним началом и тяжелым упорным течением. Поэтому если у ребенка в отсутствие других причин панкреатит манифестирует рано, часто рецидивирует, сопровождается развитием осложнений или приводит к снижению экзокринной функции ПЖ, врач должен предполагать его наследственную природу. В этом случае показано генетическое исследование с определением мутаций в генах PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC для уточнения его природы. Генетическое исследование необходимо также детям из семей, где были случаи ХП.

## Литература | References

1. Banks P. A. Classification and diagnosis of chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2007; 42 (S XVII): 148–151.
2. Ма М. Н., Бай Н. Х., Парк А. Ж. *et al.* Risk factors associated with biliary pancreatitis in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54 (5): 651–656.
3. Okazaki K., Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut.* 2002; 51: 1–4.
4. Корниенко Е. А., Ягупова А. А. Современные представления об этиологии хронического панкреатита и коррекции функциональной недостаточности поджелудочной железы. *Вопросы современной педиатрии* /2012/ том 11/ № 4.: 134–138.  
*Kornienko E. A., Yagupova A. A.* Modern views on etiology of chronic pancreatitis and correction of functional insufficiency of the pancreas. *Current Pediatrics.* 2012;11(4):134–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i4.372>
5. Sultan M., Werlin S., Venkatasubramani N. Genetic prevalence and characteristics in children with recurrent pancreatitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54 (5): 645–650.
6. Witt H., Becker M. Genetics of chronic pancreatitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002; 34 (2): 125–136.
7. Scheele G. A., Bartelt D., Bieger W. Characterization of human exocrine pancreatic proteins by two-dimensional sequeces. *Biochemistry.* 1978; 17: 1669–1675.
8. Keiles S., Kammesheidt A. Identification of CFTR, PRSS1 and SPINK1 mutations in 381 patients with pancreatitis. *Pancreas.* 2006; 33: 221–227.
9. Matthew P., Wyllie R., Caulfield M. *et al.* Chronic pancreatitis in late childhood and adolescence. *Clin. Pediatr.* 1994; 33: 88–94.
10. Witt H., Luck W., Hennies H. C. *et al.* Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2000; 25: 213–216.
11. Chen J. M., Mercier B., Audrezet M. P. *et al.* Mutations of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene in idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2001; 120: 1061–1064.
12. 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; 126: 951–952.
13. Freedman S. D., Blanco P., Shea J. C. *et al.* Mechanisms to explain pancreatic dysfunction in cystic fibrosis. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2000; 84: 657–664.
14. 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; 118: 372–381.
15. Whitcomb D. C., Gorry M. C., Preston R. A. *et al.* Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat. Genet.* 1996; 14: 141–145.