

Ю.С. Карпеева^{1, 2}, Е.В. Балукова³, В.П. Новикова¹, А.И. Хавкин^{4, 5}¹ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация² КДЦ с поликлиникой, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация⁵ НИУ БелГУ, Белгород, Российская Федерация

Наследственный панкреатит: обзор

Контактная информация:

Карпеева Юлия Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии ФГАОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, врач-терапевт отделения терапии и врачей общей практики КДЦ с поликлиникой УДП РФ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2Е, e-mail: povetyevaj@yandex.ru

Статья поступила: 20.10.2024, принята к печати: 16.02.2025

Панкреатиты относятся к сложным в диагностическом и лечебном отношении заболеваниям органов пищеварения, при которых происходит необратимое разрушение секреторной части органа, что в итоге может привести к летальному исходу. Этиология панкреатита многообразна, обусловлена различными экзогенными и эндогенными факторами, определяющими характер и тяжесть течения патологического процесса. В качестве основных причин у детей на первый план выходят обструкция холедоха или ампулы дуоденального сосочка, травма живота, вирусные инфекции, прием ряда медикаментов. В результате многочисленных исследований эксперты обнаружили связь заболевания и генетических факторов, которые являются причиной 75% случаев хронического панкреатита. К определенным на сегодняшний день генам, ассоциированным с наследственно-обусловленным панкреатитом, относят PRSS1 (ген катионного трипсиногена), SPINK1 (ингибитор сериновой протеазы Kazal, тип 1), CFTR (трансмембранный генератор муковисцидоза), CTRC (кодирующий функции химотрипсина С). Для наследственного панкреатита установлены диагностические критерии — как для любого другого панкреатита. Основным методом визуализации изменений в структуре поджелудочной железы остается ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эндоскопическое УЗИ или магнитно-резонансная томография. Детям с проявлениями панкреатита рекомендованные основные обследования целесообразно дополнять генетическим тестированием.

Ключевые слова: наследственный панкреатит, факторы риска панкреатита, основные гены панкреатита

Для цитирования: Карпеева Ю.С., Балукова Е.В., Новикова В.П., Хавкин А.И. Наследственный панкреатит: обзор. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(1):13–18. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2861>

Панкреатиты относятся к сложным в диагностическом и лечебном отношении заболеваниям органов пищеварения, при которых происходит необратимое разрушение секреторной части органа с развитием внешнесекреторной и внутрисекреторной недостаточ-

ности, что в итоге может привести к инвалидизации пациента и даже к летальному исходу [1].

Еще несколько десятков лет назад считалось, что хронический (ХП) и острый панкреатит (ОП) у детей встречаются достаточно редко. Однако в последнее

Yuliya S. Karpeeva^{1, 2}, Ekaterina V. Balukova³, Valeriya P. Novikova¹, Anatoly I. Khavkin^{4, 5}¹ Saint Petersburg State Pediatrics Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation² The Consultative and Diagnostic Centre with Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation⁴ Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation⁵ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Hereditary Pancreatitis: Overview

Pancreatitis refers to digestive system diseases that are challenging to diagnose and manage. They are also associated with irreversible changes in the organ's parenchyma, that can lead to lethal outcome. The etiology of pancreatitis is diverse due to various exogenous and endogenous factors that determine the nature and severity of the pathological process itself. The major causes in children are the following: obstruction of ductus choledochus or duodenal papilla, abdominal trauma, viral infections, and some medications. Experts have revealed, after several studies, the association between pancreatitis and genetic factors causing up to 75% of cases of chronic pancreatitis. Nowadays, genes associated with hereditary pancreatitis include PRSS1 (cationic trypsinogen gene), SPINK1 (serine peptidase inhibitor Kazal, type 1), CFTR (cystic fibrosis transmembrane conduction regulator), CTRC (encoding the functions of chymotrypsin C). The diagnostic criteria for hereditary pancreatitis have been established as for any other pancreatitis. The leading method for visualization of changes in pancreas remains ultrasound (US) examination of abdominal organs, endoscopic US, or magnetic resonance imaging. Molecular genetic testing is advisable for children with manifestations of pancreatitis in addition to recommended basic examinations.

Keywords: hereditary pancreatitis, pancreatitis risk factors, major pancreatitis genes

For citation: Karpeeva Yuliya S., Balukova Ekaterina V., Novikova Valeriya P., Khavkin Anatoly I. Hereditary Pancreatitis: Overview. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(1):13–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i1.2861>

время приводятся сведения, указывающие на увеличение заболеваемости. Распространенность панкреатита в детском возрасте варьирует, по разным данным, от 3,6 до 13,2 случая на 100 тыс. человек в год [2].

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология панкреатита многообразна, обусловлена различными экзогенными и эндогенными факторами, определяющими характер и тяжесть течения патологического процесса. У детей факторы риска развития панкреатита более разнообразны, чем у взрослых [3].

Обструктивные процессы в общем желчном протоке или ампуле дуоденального сосочка считаются ведущими в случае развития как ОП, так и ХП. В качестве пускового механизма при этом рассматривается гипертензия, которая ведет к разрывам более мелких протоков поджелудочной железы (ПЖ). Основными причинами для обструкции чаще всего являются желчнокаменная болезнь, аномалии развития ПЖ и общего желчного протока (*pancreas divisum*, стриктуры или кисты холедоха) [4].

Также у детей нередко в качестве триггера ОП рассматривается травма живота, ведущая к сдавлению ПЖ вплоть до ее разрыва. На данные повреждения ПЖ приходится, по статистике, от 1 до 8% всех травм органов брюшной полости [3]. Однако часто начало развития ОП не ассоциируют с перенесенной ранее травмой, так как в этом случае не развивается массивных кровотечений и прогрессирующих воспалительно-деструктивных процессов в железе, а характерная для панкреатита клиническая картина отстает по времени от происшествия с травмой живота.

В 10% случаев причинами ОП являются вирусные инфекции: эпидемический паротит, энтеровирус Коксаки, вирус Эпштейна – Барр, гепатит А, цитомегаловирус, краснуха, ветряная оспа, корь, грипп [5, 6]. ОП в этом случае протекают благоприятно, и большинство детей выздоравливают в ближайшие сроки. Лишь у небольшого количества пациентов панкреатит может принимать рецидивирующее течение. Также рассматриваются в качестве этиологических факторы паразиты (токсоплазма, аскарида) и бактерии (микоплазма, легионелла) [7].

Причиной ОП, выявляемой в 1–4% случаев, также могут быть лекарственные препараты. Доказано токсическое действие на ПЖ противосудорожных препаратов вальпроевой кислоты, азатиоприна и 6-меркаптопурина, высоких доз глюкокортикоидов. В литературных источниках прослеживается связь с ингибиторами аденозинпревращающего фермента, тиазидными диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, сульфаниламидами, эстрогенами, некоторыми антибиотиками, противовирусными препаратами [8].

ХП может быть следствием избыточного питания, ожирения и метаболических нарушений, когда возникает функциональная перегрузка ПЖ, которая приводит к внутрипротоковой гипертензии на фоне нарушенного пассажа секрета. При белковых ограничительных диетах развивается атрофия экзокринной паренхимы железы, нарушается синтез ингибиторов панкреатических ферментов, что ведет к прогрессированию ХП [3].

Несмотря на то, что медицинское сообщество добились большого прогресса в выявлении факторы риска

панкреатита, около трети случаев остаются необъяснимыми, т.е. идиопатическими, даже после выполнения всех традиционных методов диагностики [9–11].

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Наследственный панкреатит (НП) до 1990-х гг. оставался крайне редким заболеванием. Но после многочисленных исследований эксперты вынуждены были признать связь между панкреатитом и генетическими факторами, которые являются причиной 75% случаев ХП, более 50% случаев острого рецидивирующего панкреатита (ОРП) и менее чем 10% всех случаев ОП [12]. С момента первого описания в 1952 г. были идентифицированы десятки генетических изменений, которые модифицируют действие ферментов ПЖ. Наследственный панкреатит — генетически детерминированное заболевание, характеризующееся рецидивирующими эпизодами ОП и его переходом в хроническую форму [13].

Первая семья с НП была описана М. Comfort и А. Steinberg в 1952 г. Ими было выявлено 4 установленных и 2 предполагаемых случая с раннего детства (с 5 лет) рецидивирующего ХП с аутосомно-доминантным типом наследования [14].

Распространенность НП колеблется от 0,3 до 0,57 на 100 тыс. человек в Европе, Северной Америке и Восточной Азии [15]. Однако истинные показатели заболеваемости могут быть занижены, так как генетическое тестирование таких пациентов проводится только в специализированных центрах. В исследовании, проведенном среди детей и подростков разных этнических групп, показано, что у половины пациентов с ОРП (48%) и у большинства (73%) пациентов с ХП имеется хотя бы одна генная мутация, связанная с НП. Хотя в данной работе не все пациенты прошли необходимое генетическое тестирование, а у тех, кто это сделал, генетическая панель была неполной, что лишний раз указывает на заниженные цифры истинной распространенности НП [16].

На сегодняшний день известно несколько основных генов наследственного панкреатита: *PRSS1* (cationic trypsinogen gene — ген катионного трипсиногена), *SPINK1* (serine peptidase inhibitor Kazal Type 1 — ген панкреатического секреторного ингибитора трипсина, тип 1), *CTRC* (chymotrypsin C — химотрипсин C), *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости), *CPA1* (carboxypeptidase A1 — карбоксипептидаза A1) и *ELANE* (elastase, neutrophil expressed — эластаза, экспрессируемая нейтрофилами) [17]. Изучение и открытие новых мутаций, которые могут способствовать развитию НП, происходят до сих пор [18].

Развитие НП складывается из взаимодействия генетических факторов с факторами окружающей среды, которое за счет дисбаланса в регуляции протеаз приводит к повреждению паренхимы ПЖ вплоть до ее некроза. Генетические мутации были сгруппированы и классифицированы на вызывающие или модифицирующие заболевание [19–22]. Преимущественно они наследуются по аутосомно-доминантному признаку (*PRSS1* нарушает аутолиз трипсина, *CTRC* нарушает лизис трипсина). К аутосомно-рецессивным генам относят *CFTR*

(нарушает секрецию зимогена), *SPINK1* (снижает ингибирование трипсина).

Основной неактивный пептид ПЖ, который играет одну из главных ролей в патогенезе панкреатита, это трипсиноген. В дальнейшем он активируется в трипсин, расщепляющий белки. За синтез трипсиногена отвечает ген *PRSS1*. Исследования показывают, что больше половины пациентов с НП имеют мутацию в гене *PRSS1*, приводящую к развитию ХП с аутосомно-доминантным типом наследования [23]. Мутации в *PRSS1* связывают либо с преждевременным переходом в трипсин, либо же с отсутствием его деградации и повышенной активностью в ПЖ. Ген *PRSS1* обладает неполной пенетрантностью — около 80%. Поэтому 20% людей с данной генетической мутацией не имеют клинических проявлений. Предположительно, это объясняется наличием дополнительных факторов, имеющих протективное значение, в других генах, также влияющих на работу ПЖ. К сегодняшнему дню известны следующие мутации гена *PRSS1*: *Arg122His* (с.365G>A), *Arg122Cys* (с.364C>T), *Asn29Ile* (с.86A>T), *Asn29Thr* (с.86A>C), *Arg116Cys* (с.346C>T), *Ala16Val* (с.47C>T) и *Glu79Lys* (с.235G>A) [24–26]. В исследовании S. Kumar и соавт. показано, что дети с вариантами *PRSS1* более склонны к развитию ХП, чем ОРП [16].

Ген *SPINK1* кодирует ингибитор трипсина. Его основная роль — предотвращать катализируемый трипсином процесс активации зимогенов в ПЖ. Мутации в гене *SPINK1* приводят к увеличению активности трипсина, запуская патологический воспалительный процесс в органе. *SPINK1*-ассоциированный панкреатит характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. Мутации в гене *SPINK1* описаны у 30% пациентов с идиопатическим ХП. Наиболее известные мутации гена *SPINK1*: *Asn34Ser*, *Leu14Arg* и *с.194+2T>C*. Мутация *Asn34Ser* особенно распространена в южноазиатских популяциях, где ее частота достигает 2% [27, 28].

Ген *CFTR* кодирует муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости, с помощью которого хлорные каналы слизиобразующих желез транспортируют ионы натрия и хлора через клеточную мембрану. Без активности данного белка происходят сгущение секрета и обструкция в протоках ПЖ, что запускает ее разрушение при муковисцидозе [29]. При наличии мутаций *CFTR* в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме патогенные изменения данного гена приводят к развитию наследственного аутосомно-рецессивного заболевания — муковисцидоза. В случае идиопатического ХП у 25–30% пациентов выявляется гетерозиготное носительство мутации гена *CFTR*. Некоторые исследования описывают эту мутацию при гипоферментном панкреатите. Воздействие мутации *CFTR* при рецидивирующем и ХП связывают со снижением внутриклеточного pH и вымыванием панкреатических ферментов, образованием более вязкой и богатой белками протоковой жидкости, камнеобразованием и атрофией железы [30].

Изменения в гене *CTRC* являются еще одним генетическим фактором развития ХП и обнаруживаются у 3,3% пациентов с идиопатическим панкреатитом [31, 32]. Данные об этой мутации появились в 2008 г. Ген *CTRC* кодирует химотрипсин С. Его роль сводится к деградации трипсина

и трипсиногена в ПЖ. Последствия мутации в гене *CTRC* реализуются через нарушение блокировки чрезмерной активации трипсина с помощью химотрипсина С.

В отечественном исследовании М.М. Литвинова и соавт. изучили спектр мутаций гена *CFTR* при ХП и сопоставили данные с группой контроля. Экспериментальная группа состояла из 105 пациентов в возрасте до 40 лет (65 мужчин и 40 женщин). Средний возраст манифестации ХП — 26,9 года. Контрольную группу составили 72 человека без признаков панкреатита.

У обследуемых в обеих группах проведено секвенирование всех кодирующих участков гена *CFTR*. В результате был выявлен следующий спектр мутаций: *p.Arg1162Leu*, *p.Phe508del*, *p.Glu217Gly* и *с.2619+86delT*. Один из вариантов, а именно *с.2619+86delT*, не встречался в описании мировых геномных баз. Но он был обнаружен в гомозиготной форме лишь у 5 больных ХП и не выявлен в группе контроля. Данное исследование с применением параллельного секвенирования всей кодирующей последовательности гена *CFTR* определило генетические риски у 18,1% больных ХП [33].

У. Poddar и соавт. [34] изучали мутировавшие гены *PRSS1*, *SPINK1* и *CFTR*. Практически у половины детей были обнаружены генетические изменения (33% детей с ОП, 45,4% — с ОРП и 54,4% — с ХП), при этом основным маркером НП был назван *SPINK1*, выявляющийся у 87% пациентов. В связи с этим авторы сделали вывод, что дети с ОП и ОРП определенно имеют высокий риск развития ХП в случае мутации этого гена.

Однако М.Ж. Giefer и соавт. [35] установили, что раннее начало панкреатита (у детей до 6 лет) тесно связано с мутацией генов *PRSS1* или *CTRC* и имеет семейный характер. Похожие данные о ранней манифестации ХП с мутациями в гене *PRSS1* приведены в работе российских ученых [36].

Таким образом, в 50% случаев у детей с ОРП и в 75% с ХП ведущими факторами риска повторных приступов панкреатита являются генетические причины [16].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Наследственный панкреатит — генетически детерминированное заболевание, характеризующееся рецидивирующими эпизодами ОП и переходом в хроническую форму (ХП).

Для ОП четко установлены диагностические критерии — как для любого другого панкреатита [19, 37]: острое начало, продолжительность болезни менее 6 мес, наличие двух из трех признаков:

- типичная боль в животе с внезапным началом;
- подтвержденные инструментальными методами изменения структуры ПЖ (острый интерстициальный отек ПЖ, перипанкреатическое воспаление, скопление жидкости или панкреатический/перипанкреатический некроз);
- повышение уровня амилазы или липазы в сыворотке крови выше трех и более норм.

Также определены критерии для ОРП: указание по крайней мере на два отдельных эпизода ОП с полным исчезновением болей в течение 1 мес и полной норма-

лизацией уровня панкреатических ферментов в крови между эпизодами ОП.

Таким образом, диагноз панкреатита устанавливается в большей степени на основании клинических данных. Однако необходимо учитывать, что не у всех пациентов возникает характерная боль, имеющая «опоясывающий» характер с иррадиацией в спину. Маленьких детей чаще беспокоят дискомфорт в животе и раздражительность [12]. В этом же обзоре отмечено, что для лабораторной диагностики лучше использовать липазу крови, так как у младенцев панкреатическая амилаза снижена физиологически.

Основным методом визуализации изменений в структуре поджелудочной железы остается ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости в связи с широкой доступностью и невысокой стоимостью [38, 39]. В специализированных центрах в педиатрической практике рекомендовано проводить эндоскопическое УЗИ или магнитно-резонансную томографию. У взрослых дополнительно используется компьютерная томография (лучевая нагрузка должна быть минимизирована у детей).

Следует отметить, что ОП и ОРП практически не имеют необратимых структурных изменений в поджелудочной железе в межприступный период, хотя визуализация может их показать во время приступа. Между тем агрессивный воспалительный процесс приводит к хроническим изменениям паренхимы и протоков, к которым относятся гиперэхогенные очаги с затемнением и без него, конкременты главного протока ПЖ, дольчатость с сотовой структурой, кистозные изменения, расширение протока, гиперэхогенные края протока, расширенные боковые ветви и гиперэхогенные тяжи. Критерии Роузмонда можно использовать для классификации таких результатов визуализации, однако их применение в педиатрии не было подтверждено [40, 41].

Согласно данным Международной группы по изучению панкреатитов у детей, диагностическим критерием ХП является «прогрессирующее воспаление ПЖ, характеризующееся фиброзом и необратимыми ацинарными и протоковыми изменениями структуры железы, выявленными при УЗИ или другими исследованиями», что приводит к внутри- и/или внешнесекреторной недостаточности ПЖ с повышенными и/или нормальными уровнями амилазы или липазы крови [42, 43].

M.J. Giefer и соавт. в своей работе подчеркивают, что эта особенность связана с мутацией вариантов генов *PRSS1*, *CTRC* и *CPA1* [35]. Кроме того, как говорилось выше, есть данные, показывающие материнский тип наследования с более ранним началом заболевания по сравнению с отцовским типом наследования [44, 45].

Убедительные доказательства более быстрого развития экзокринной или эндокринной недостаточности у пациентов с НП еще не получены [46]. Однако, учитывая более раннее прогрессирование ХП при некоторых фенотипах НП, затажное течение заболевания с продолжающимся повреждением и атрофией паренхимы ПЖ может представлять собой фактор, способствующий быстрому развитию экзокринной недостаточности ПЖ и диабета, наблюдаемых у детей с ОРП [47].

Детям с выявленным панкреатитом к рекомендованному основному обследованию целесообразно под-

ключить генетическое тестирование. При этом нужно помнить о существующих различиях в распределении генетических мутаций при ХП и ОРП.

Не нужно забывать, что генетические мутации, как показано в исследованиях, предрасполагают к повторным эпизодам ОП. В частности, у педиатрических пациентов наблюдается быстрое прогрессирование от первого эпизода ОП до ХП, медиана времени которого в среднем составляет 3,79 года. У детей с патогенными мутациями *PRSS1* развитие ХП происходит быстрее, чем у пациентов без вариантов *PRSS1* (медиана времени для ХП: 2,52 против 4,48 года; $p < 0,05$) [48]. Эти знания лишней раз демонстрируют необходимость в генетическом исследовании при подозрениях на панкреатит для уменьшения страданий маленьких пациентов.

У большинства детей заболевание протекает в легкой форме. Тем не менее, кому-то понадобится госпитализация для проведения более интенсивной терапии или выполнения хирургического вмешательства. Статистические данные по общему уровню смертности варьируют от менее 5 до 20% [49].

У взрослых НП повышает риск развития рака ПЖ [45]. Следует отметить, что такие факторы окружающей среды, как курение табака и употребление алкоголя, выступают в роли триггеров для этой группы населения. С.А. Shelton и соавт. выявили, что среди взрослых с мутацией гена *PRSS1* относительный риск развития рака ПЖ составляет 7% [50]. Между тем у детей риск рака ПЖ при ХП остается неизвестным [51].

Таким образом, противоречивость клинических, лабораторных и инструментальных данных при панкреатите требует от врача тщательного сбора жалоб, анамнеза и выяснения причин возникновения заболевания, что затруднено у детей [52, 53]. У ряда пациентов необходимо проведение генетического исследования для понимания этиологии процесса и точного установления диагноза для предотвращения последствий по мере взросления.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.С. Карпеева — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

Е.В. Балуква — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

В.П. Новикова — обзор научных публикаций по теме статьи, научное руководство.

А.И. Хавкин — концепция статьи, научное руководство.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Yuliya S. Karpeeva — literature search and analysis, manuscript draft writing.

Ekaterina V. Balukova — literature search and analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Valeriya P. Novikova — literature review on the manuscript topic, scientific guidance.

Anatoly I. Khavkin — manuscript concept, scientific guidance.

ORCID

Ю.С. Карпеева

<https://orcid.org/0000-0002-3351-6084>

Е.К. Балукова

<https://orcid.org/0000-0002-7115-1768>

В.Н. Новикова

<https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т. 89. — № 2. — С. 105–113. — doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017892105-113> [Khatkov IE, Maev IV, Abdulhakov SR, et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic archive*. 2017;89(2):105–113. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017892105-113>]
2. Кулевич Б.О., Разумовский А.Ю., Смирнов А.Н. и др. Хронические панкреатиты у детей: между гастроэнтерологом и хирургом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2020. — Т. 184. — № 12. — С. 84–95. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-84-95> [Kulevich BO, Razumovsky AY, Smirnov AN, et al. Chronic pancreatitis in children: between gastroenterologist and surgeon. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;184(12):84–95. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-84-95>]
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. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i4.372> [Kornienko EA, Yagupova AA. Modern concepts of the etiology of chronic pancreatitis and correction of functional insufficiency of the pancreas. *Modern views on etiology of chronic pancreatitis and correction of functional insufficiency of the pancreas*. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012;11(4):134–138. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i4.372>]
4. Минина С.Н., Корниенко Е.А., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура, диагностические критерии и принципы лечения панкреатитов у детей // *Вопросы детской диетологии*. — 2020. — Т. 18. — № 3. — С. 54–64. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-3-54-64> [Minina SN, Kornienko EA, Suspitsyn EN, Imyanitov EN. The etiological structure, diagnostic criteria and principles of treatment of pancreatitis in children. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition*. 2020;18(3):54–64. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-3-54-64>]
5. Камалова А.А., Уразманова И.М., Хайретдинова Р.Ф., Бадретдинова А.Н. Современные международные рекомендации по диагностике и терапии острых панкреатитов у детей // *Педиатр*. — 2019. — Т. 10. — № 4. — С. 79–87. — doi: <https://doi.org/10.17816/PED10479-87> [Kamalova AA, Urazmanova IM, Khayretdinova RF, Badretdinova AN. Current international guidelines for the diagnosis and treatment of acute pancreatitis in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):79–87. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/PED10479-87>]
6. Láinez Ramos-Bossini AJ, Pérez García MDC, Rivera Izquierdo M. A rare association: acute pancreatitis caused by the influenzavirus A with secondary appendicitis in a six-year-old girl. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(2):157. doi: <https://doi.org/10.17235/reed.2020.6532/2019>
7. Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Res*. 2017;10(3):153–158. doi: <https://doi.org/10.14740/gr858w>
8. Kaurich T. Drug-induced acute pancreatitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2008;21(1):77–81. doi: <https://doi.org/10.1080/08998280.2008.11928366>
9. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2008;152(1):106–110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.05.050>
10. Tiao MM, Chuang JH, Ko SF, et al. Pancreatitis in children: clinical analysis of 61 cases in southern Taiwan. *Chang Gung Med J*. 2002;25(3):162–168.
11. Choi BH, Lim YJ, Yoon CH, et al. Acute pancreatitis associated with biliary disease in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(8):915–921. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.03080.x>
12. Uc A, Husain SZ. Pancreatitis in Children. *Gastroenterology*. 2019;156(7):1969–1978. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.043>
13. Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., Оганесян Т.С. и др. Наследственный панкреатит: от истории к новым открытиям // *Фарматека*. — 2011. — № 12. — С. 53–61. [Kucheryavy YuA, Petrova NV, Oganesyans TS, et al. Hereditary pancreatitis: from history to new discoveries. *Farmateka*. 2011;(12):53–61. (In Russ.)]
14. Comfort M, Steinberg A. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology*. 1952;21(1):54–63.
15. Fu Y, Lucas AL. Genetic Evaluation of Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(1):27–43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.08.006>
16. Kumar S, Ooi CY, Werlin S, et al. Risk Factors Associated With Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons From INSPPIRE. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):562–569. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4955>
17. Uc A, Cress GA, Wang F, et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer. Analysis of INSPPIRE-2 Cohort: Risk Factors and Disease Burden in Children With Acute Recurrent or Chronic Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(5):643–649. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003590>
18. Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Шипулин Г.А. и др. Генетические факторы развития хронического панкреатита // *Вопросы практической педиатрии*. — 2018. — Т. 13. — № 3. — С. 29–40. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-3-29-40> [Litvinova MM, Khafizov KF, Shipulin GA, et al. Genetic factors of the development of chronic pancreatitis. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(3):29–40. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-3-29-40>]
19. Shelton C, LaRusch J, Whitcomb DC. Pancreatitis Overview. In: *GeneReviews [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle: University of Washington, Seattle; 2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190101>. Accessed on March 27, 2021.
20. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1292–302. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.069>
21. Solomon S, Whitcomb DC. Genetics of pancreatitis: an update for clinicians and genetic counselors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(2):112–117. doi: <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0240-1>
22. Hasan A, Moscoso DI, Kastrinos F. The Role of Genetics in Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018;28(4):587–603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2018.06.001>
23. Enea A, Pizzol A, Pinon M, et al. Hereditary pancreatitis in Paediatrics: the causative role of p.Leu104Pro mutation of cationic trypsinogen gene also in young subjects. *Gut*. 2019;68(4):767–768. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316443>
24. Simon P, Weiss FU, Sahin-Toth M, et al. Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 mutation (Arg-122 -> Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen. *J Biol*

- Chem. 2002;277(7):5404–5410. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M108073200>
25. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 1996;14(2):141–145. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1096-141>
26. Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology.* 1996;110(6):1975–1980. doi: <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8964426.24>
27. Aoun E, Chang CC, Greer JB, et al. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis. *PLoS One.* 2008;3(4):e2003. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002003>
28. Witt H, Luck W, Hennies HC, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2000;25(2):213–216. doi: <https://doi.org/10.1038/76088>
29. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):175–185. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.226>
30. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Mantovani V, et al. Mutations of the CFTR gene in pancreatic disease. *Pancreas.* 2003;27(4):332–336. doi: <https://doi.org/10.1097/00006676-200311000-00011>
31. 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;40(1):78–82. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2007.44>
32. Masson E, Chen JM, Scotet V, et al. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Hum Genet.* 2008;123(1):83–91. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-007-0459-3>
33. Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Сперанская А.С. и др. Спектр мутаций гена CFTR у больных хроническим панкреатитом в России // *Вопросы детской диетологии.* — 2020. — Т. 18. — № 3. — С. 5–18. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-3-5-18> [Litvinova MM, Khafizov KF, Speranskaya AS, et al. Spectrum of CFTR gene mutations in patients with chronic pancreatitis in Russia. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition.* 2020;18(3):5–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-3-5-18>]
34. Poddar U, Yachha SK, Mathias A, Choudhuri G. Genetic predisposition and its impact on natural history of idiopathic acute and acute recurrent pancreatitis in children. *Dig Liver Dis.* 2015;47(8):709–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.04.012>
35. Giefer MJ, Lowe ME, Werlin SL, et al. Early-onset acute recurrent and chronic pancreatitis is associated with PRSS1 or CTRC gene mutations. *J Pediatr.* 2017;186:95–100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.063>
36. Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Никольская К.А. и др. Клинико-генетическая характеристика хронического панкреатита у пациентов моложе 20 лет // *Медицинская генетика.* — 2020. — Т. 19. — № 8. — С. 80–82. [Litvinova MM, Khafizov K, Nikolskaya KA, et al. Clinical and genetic characteristics of chronic pancreatitis in patients under 20 years old. *Medical Genetics.* 2020;19(8):80–82. (In Russ).]
37. Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2379–2400. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x>
38. *Хронический панкреатит: клинические рекомендации.* — Минздрав России; 2024. — 113 с. [Khronicheskii pankreatit: Clinical guidelines. Ministry of Health of Russian Federation; 2024. 113 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/273_5. Ссылка активна на 19.02.2025.
39. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas.* 2014;43(8):1143–1162. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000237>
40. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):261–265. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31824f1516.45>
41. Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(7):1251–1261. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.07.043>
42. Garipey CE, Heyman MB, Lowe ME, et al. Causal evaluation of acute recurrent and chronic pancreatitis in children: Consensus from the INSPPIRE group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):95–103. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001446>
43. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, et al. ESPGHAN and NASPGHAN report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(1):144–153. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000830>
44. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut.* 2009;58(1):97–103. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2008.149179>
45. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):111–119. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01597.x>
46. Raphael KL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:197–207. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S84358>
47. Liu QY, Abu-El-Haija M, Husain SZ, et al. Risk Factors for Rapid Progression From Acute Recurrent to Chronic Pancreatitis in Children: Report From INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(2):206–211. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002405>
48. Palermo JJ, Lin TK, Hornung L, et al. Analysis of Pediatric Patients With Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2016;45(9):1347–1352. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000655>
49. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(3):262–270. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182061d75>
50. Shelton CA, Umapathy C, Stello K, et al. Hereditary Pancreatitis in the United States: Survival and Rates of Pancreatic Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(9):1376. doi: <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0194-5>
51. Freeman AJ, Maqbool A, Bellin MD, et al. Medical Management of Chronic Pancreatitis in Children: A Position Paper by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(2):324–340. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003001>
52. Янова Т.И., Кондратьева Е.И. Генетические аспекты наследственного панкреатита // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2024. — Т. 226. — № 6. — С. 205–214. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-205-214> [Yanova TI, Kondratyeva EI. Genetic aspects of hereditary pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;226(6):205–214. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-205-214>]
53. Хавкин А.И., Трапезникова А.Ю., Разгоняева А.Е. и др. Взаимосвязь болезни Крона и острого панкреатита в педиатрической практике: обзор литературы // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2024. — Т. 226. — № 6. — С. 188–193. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-188-193> [Khavkin AI, Trapeznikova AYU, Razgonyayeva AE, et al. The relationship between Crohn's disease and acute pancreatitis in pediatric practice: a literature review. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;226(6):188–193. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-188-193>]