

Е.А. Корниенко, А.А. Ягупова

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Современные представления об этиологии хронического панкреатита и коррекции функциональной недостаточности поджелудочной железы

Contacts:

Yelena Korniyenko, Doctor of Medical Science, professor, head of gastroenterology chair of the Faculty of Advanced Training and Staff Retraining of the St. Petersburg State Pediatric Academy

Address: Litovskaya St., 2, Saint-Petersburg, 194100, **Tel.:** (812) 412-91-58, **e-mail:** elenkornienk@yandex.ru

Article received: 05.07.2012, **Accepted for publication:** 03.08.2012

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 выводных 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. Обследование 50 детей и подростков с хроническим панкреатитом, проведенное нами, показало, что обструктивный хронический панкреатит имел место у 18%, панкреатит, ассоциированный с ожирением — у 20%, аутоиммунный хронический панкреатит развился у 10% детей, у 50% больных этиология установлена не была (идиопатический панкреатит). 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. Вне зависимости от причины развития болезни заместительная ферментотерапия является обязательным компонентом лечения; при этом предпочтение следует отдавать микросферическим ферментам.

Ключевые слова: хронический панкреатит, наследственный панкреатит, генетические факторы риска, ферментотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический панкреатит (ХП) — непрерывное или рецидивирующее заболевание, характеризующееся необратимыми воспалительными и деструктивными изменениями ткани поджелудочной железы (ПЖ), про-

грессирующим фиброзом, снижением ее экзо- и эндокринной функции. Степень морфологических изменений поджелудочной железы в острый период может варьировать от небольшого отека до тяжелого панкреонекроза, в дальнейшем нарастают явления фиброза паренхимы

Е.А. Korniyenko, A.A. Yagupova

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

Modern views on etiology of chronic pancreatitis and correction of functional insufficiency of the pancreas

Chronic pancreatitis is a multietiological disorder characterized by progressive structural changes of the pancreas and development of its eccrine and endocrine insufficiency. The potential causes of chronic pancreatitis in children include obstruction of the pancreas ducts due to cholelithiasis, chronic cholecystitis with biliary sludge, excretory ducts anomalies; obesity and hyperlipidemia; abdominal traumas and infectious pancreatic diseases. Recently new possible variants of chronic pancreatitis — autoimmune and hereditary — have been diagnosed due to the widening of diagnostic potentials. Fifty children and adolescents with chronic pancreatitis were diagnosed. It was shown, that obstructive chronic pancreatitis was found in 50%, obesity-associated. According to the literature, more than 70% of children with idiopathic chronic pancreatitis have genetic mutations in genes SFTR, PRSS1 and SPINK1, both single and associated. These lead to imbalance of the trypsinogen activation and inactivation in the pancreas tissue. Severe mutations can be an independent cause of chronic pancreatitis, mild ones manifest after the impact of some external factors. Regardless of the cause of the disease, the mandatory component of the treatment is enzyme replacement therapy with the preference to microspherical forms.

Key words: chronic pancreatitis, hereditary pancreatitis, genetic risk factors, enzyme therapy.

железы, возможно поражение протоков, сначала мелких, а затем и главного с развитием дилатаций, стриктур и образованием микроконкрементов.

У взрослых заболевание обычно связывают с употреблением алкоголя, на долю которого приходится 70–80% всех случаев ХП, в последние годы обсуждается этиологическая роль курения [1]. В детском возрасте эти причины менее значимы. У взрослых, особенно у женщин, нередко связь с желчнокаменной болезнью. Это **обструктивный** вариант ХП. В его основе лежит гипотеза «общего протока», предложенная еще Е. Оrie в 1901 г. Вследствие обструкции холедоха или ампулы дуоденального сосочка развивается гипертензия в панкреатическом протоке с последующим разрывом мелких панкреатических протоков. Это приводит к выделению секрета в паренхиму железы, активации пищеварительных ферментов, что в свою очередь обуславливает развитие деструктивно-дегенеративных изменений в поджелудочной железе. Существует также предположение о том, что при холелитиазе желчь содержит значительные количества продуктов перекисного окисления липидов. Это придает ей особые агрессивные свойства при рефлюксе в панкреатические протоки. Обструктивный ХП у детей может быть следствием аномалий поджелудочной железы и общего желчного протока (*pancreas divisum*, стриктуры и кисты холедоха) [2].

В качестве одной из возможных причин развития ХП в детском возрасте также указывают травму живота. Травматические повреждения поджелудочной железы составляют 1–8% всех травм органов брюшной полости, в т.ч. ее изолированные повреждения составляют до 20% случаев. Чаще это падение с велосипеда, спортивная травма, в том числе при занятии единоборствами, драки, катастрофы. В результате происходит сдавление поджелудочной железы между травмирующим предметом и телами позвонков вплоть до ее разрыва. Разрыв железы иногда не сопровождается массивным кровотечением, сопутствующим повреждением внутренних органов, а также быстро прогрессирующим воспалительно-деструктивным процессом в самой железе, поэтому у таких пациентов нередко в течение длительного времени отсутствуют боли в животе, а состояние остается относительно удовлетворительным. Возможно именно в связи с этим многие дети, у которых в анамнезе была травма живота, не соотносят данный факт с началом развития панкреатита. Согласно нашим данным, травма живота как причина ХП встречается примерно в 2% случаев.

ХП у детей может быть следствием **метаболических причин и ожирения**. При избыточном питании возникает функциональная перегрузка железы, что в сочетании с нарушенным пассажем панкреатического сока приводит к внутрипротоковой гипертензии. При избыточном употреблении жиров и углеводов, но ограничении белка в рационе увеличивается его выход из богатых белком ацинозных клеток поджелудочной железы, что постепенно приводит к атрофии экзокринной паренхимы. Дефицит белка также может быть отправной точкой в нарушении синтеза ингибиторов панкреатических ферментов, что способствует прогрессированию ХП. Гиперлипидемия может являться причиной эмболии мелких сосудов поджелудочной железы с последующими ишемией и панкреонекрозом. По нашим данным, примерно у 20% детей с ХП имеются признаки ожирения, метаболического синдрома, сопровождающиеся инсулинорезистентностью и жировой болезнью печени.

Аутоиммунный панкреатит — один из вариантов ХП, связанный с аутоиммунным воспалением поджелудочной железы, характеризующийся выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, прогрессирующим фиброзом и функциональной недостаточностью. Это редкое заболевание, первые сообщения о котором появились лишь в последние годы. Причины пока тоже неизвестны, но иммунологические маркеры подтверждают аутоиммунный механизм развития. Как и другие аутоиммунные поражения, аутоиммунный панкреатит может быть ассоциирован с ревматоидным артритом, воспалительными заболеваниями кишечника, синдромом Шегрена, но может быть и самостоятельным заболеванием. Иммунологически он характеризуется повышенным содержанием γ -глобулинов, особенно IgG₄, в крови, а также присутствием антител к карбоангидразе II и лактоферрину [3]. Хотя повышение концентрации IgG₄ связано с аутоиммунным панкреатитом, оно скорее является вторичным ответом на неизвестный пока триггер воспалительного процесса. Антитела к лактоферрину и карбоангидразе II могут служить потенциальными серологическими маркерами аутоиммунного панкреатита. В литературе не указывается частота его встречаемости в детском возрасте, предполагается преимущественно вторичный характер на фоне воспалительных заболеваний кишечника и других системных аутоиммунных поражений. Мы впервые описали первичный аутоиммунный панкреатит в детском возрасте, наблюдая 2 случая заболевания с тяжелым течением у девочек с дебютом в возрасте 3 и 4 лет [4].

У большинства детей истинная причина ХП так и остается невыясненной. По данным M. Sultan с соавт. [5], среди 36 детей и подростков с установленным диагнозом ХП, госпитализированных в течение 10 лет в госпиталь Висконсина, этиология была установлена лишь в 7 случаях: у 3 — желчнокаменная болезнь у 2 — *pancreas divisum* (железа поджелудочная разделенная), у 1 — метаболические причины, у 1 — следствие приема медикаментов. У 29 больных ХП был идиопатическим.

Цель исследования: уточнить этиологию ХП у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга с 2006 по 2011 г. Отбор пациентов производили в несколько этапов. На первом этапе из общего потока больных (2050 человек), поступивших на обследование в гастроэнтерологическое отделение больницы с жалобами на боли в животе, отбирали пациентов, предъявляющих жалобы на боли, свойственные ХП: повторные боли с преимущественной локализацией в эпигастрии и левом верхнем квадранте живота, сопровождающиеся тяжестью в эпигастрии, тошнотой, иногда рвотой, при объективном исследовании — болезненность при пальпации в проекции поджелудочной железы. Таких пациентов было 105. Они проходили комплексное обследование, включавшее биохимический анализ крови, в т.ч. с определением активности амилазы и липазы; эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) поджелудочной железы, исследование эластазы-1 в кале, а также УЗИ брюшной полости с эхолактографией, в ряде случаев — магнитно-резонансную холангиопанкреатографию. На основании этих исследований, в первую очередь эндоУЗИ поджелудочной железы как наиболее

точного метода в диагностике ее структурных изменений, у 50 детей был установлен диагноз ХП. Признаки внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, по данным исследования эластазы-1 в кале, были обнаружены у 10 из 50 детей с ХП.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных нами 50 детей с диагностированным ХП у 9 установлен обструктивный вариант заболевания (у 4 — желчнокаменная болезнь, у 4 — хронический холецистит с синдромом билиарного сладжа, у 1 — киста общего желчного протока). У 10 детей имело место ожирение с гиперлипидемией, у 1 — травма живота. У 5 детей на основании данных иммунологического исследования диагностирован аутоиммунный панкреатит: у 3 детей он протекал на фоне воспалительных заболеваний кишечника (у 2 — болезни Крона, у 1 — язвенного колита), у 2 был самостоятельным заболеванием. У остальных 25 детей (50%) этиология ХП установлена не была, т.е. он был идиопатическим. Наследственность по ХП была отягощена лишь у 2 пациентов.

Полученные нами результаты согласуются с данными Н. Witt и М. Becker [6], в соответствии с которыми идиопатический вариант заболевания составляет от 40 до 60% всех случаев ХП у детей.

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*), хомотрипсина С (*CTRC*), 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 обнаруживают 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 под-

желудочной железе, но и в печени, легких, почках, яичниках, молочных железах, а также по ходу желудочно-кишечного 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, — *ΔF508*. 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 внутривнутрипанкреатический баланс протеаз и их ингибиторов. Пенетрантность простых мутаций может зависеть от того, в какой степени та или иная мутация влияет на функции данного белка. 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 M. 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 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. Данная гипотеза заставляет пересмотреть общепринятую классификацию ХП и разделить его на генетически детерминированный и особые формы: аутоиммунный и обструктивный. Генетическое и иммунологическое тестирование 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. По нашим данным, признаки внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы имеют место у 20% детей с ХП. При этом появление нейтрального жира в копрограмме следует отнести к поздним признакам панкреатической недостаточности, более достоверно о ней свидетельствует снижение содержания эластазы-1 в кале.

Общим методом лечения пациентов с ХП принято считать заместительную терапию препаратами панкреатических ферментов. Выбор препарата должен основываться на следующих критериях.

- Высокое содержание липазы в препарате. Липаза является самым уязвимым ферментом, поскольку разрушается химотрипсином и работает только в проксимальных отделах тонкой кишки. Расчет дозы фермента производится по липазе. Для стартовой терапии обычно достаточно 1000 ед. липазы на 1 кг массы в сут, при недостаточной эффективности дозу повышают в 2 раза, затем подбирают индивидуально. Критерием адекватности дозы считают исчезновение диспепсических расстройств и достаточные весовые

прибавки. Суточную дозу делят на все приемы пищи в соответствии с ее количеством; обычно в основные приемы пищи доза в 2 раза выше, чем в т.н. перекусы.

- Соотношение колипаза/липаза > 1. Наибольшим соотношением — 1,9 — обладает панкреатин (Креон, Эбботт, Германия).
- Наличие оболочки, защищающей препарат от воздействия желудочного сока, т.к. основные его ферменты — липаза и трипсин — разрушаются при кислых значениях pH: липаза при pH ниже 4, трипсин — ниже 3, для эффективного действия липазы необходимо поддерживать pH выше 4 в желудке в течение 60 мин после приема препарата, в двенадцатиперстной кишке — в течение 90 мин. Наилучшим способом защиты являются кислотоустойчивые микросферы, которые растворяются при pH выше 5,5, т.е. в двенадцатиперстной кишке.
- Равномерное поступление препарата в двенадцатиперстную кишку вместе с пищей. Это обеспечивает активное участие ферментов в процессе полостного пищеварения с самого начала поступления химуса в кишечник. Привратник не пропускает крупные частицы (более 1,4 мм), поэтому оптимальной формой фермента являются минимикросферы диаметром менее 1,4 мм. Минимикросферы Креона имеют самый малый диаметр (0,8–1,0 мм), что позволяет препарату беспрепятственно проникать в кишечник и активно участвовать в процессе пищеварения с самого начала. Малый диаметр микросфер дает возможность максимально увеличить площадь взаимодействия ферментов с пищевым субстратом.

При снижении интенсивности продукции бикарбонатов, которое может иметь место при ХП, возможно закисление паренхимы двенадцатиперстной кишки. Это может нарушить активацию ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, инактивировать липазу и вызвать преципитацию желчных солей и образование кальциевых мыл жирных кислот, что в итоге будет снижать эффективность ферментотерапии и поддерживать симптоматику мальабсорбции. В этих случаях назначение антисекреторных препаратов, в частности ингибиторов протонной помпы в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сут, также может быть полезным, т.к. снижение выработки соляной кислоты в желудке в итоге приведет к повышению pH в двенадцатиперстной кишке и повысит эффективность ферментотерапии. С этой целью недопустимо использование антацидных препаратов, поскольку они связывают панкреатические ферменты и снижают эффективность терапии.

При лечении ХП необходимо избегать назначения препаратов, содержащих компоненты желчи, поскольку желчные кислоты приводят к излишней стимуляции секреции поджелудочной железы, что может поддерживать болевой синдром.

Пациент должен получать достаточное по количеству белка и калорийности питание, ограничения касаются в основном жирной пищи и экстрактивных веществ. В тяжелых случаях течения заболевания показаны смеси, содержащие среднецепочечные триглицериды. Необходимо также обеспечить достаточное поступление витаминов и микроэлементов в организм пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что в этиологической структуре ХП у детей присутствуют обструктив-

ные и метаболические причины, определенное значение имеют также аутоиммунные механизмы. Однако примерно в половине случаев причина заболевания остается неясной, т.е. ХП расценивается как идиопатический. Последний вариант, как правило, развивается на фоне генетической предрасположенности вследствие мутаций

генов *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR*. Клинические и лабораторные признаки ХП разного генеза сходны. В 20% случаев ХП у детей сопровождается снижением внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Ферментотерапия является эффективным методом лечения ХП, общим для всех этиологических вариантов.

REFERENCES

1. Banks P.A. Classification and diagnosis of chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2007; 42 (S XVII): 148–151.
2. Ma M.H., Bai H.X., Park A.J. 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. Korniyenko Ye.A., Yagupova A.A., Loboda T.B., Fadina S.A. *Farmateka — Pharmateca.* 2011; 1 (214): 47–54.
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. DelRosario 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.