

Клинико-генетическая характеристика хронического панкреатита у пациентов моложе 20 лет

Литвинова М.М.^{1,2}, Хафизов К.Ф.³, Никольская К.А.², Винокурова Л.В.², Дубцова Е.А.²,
Мацвай А.Д.³, Ипатова М.Г.⁴, Хавкин А.И.⁵, Мухина Т.Ф.⁶, Бордин Д.С.²

- 1 — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2
- 2 — ГБУЗ Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова,
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
- 3 — ФГБУ Центр Стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья ФМБА
119121, г. Москва, ул. Погодинская, д.10, стр.1
- 4 — ГБУЗ Детская Городская Клиническая Больница №13 им. Н.Ф. Филатова
123001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д.15
- 5 — Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д.2
- 6 — ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»
119049, г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9

Хронический панкреатит (ХП) представляет собой актуальную проблему современной медицины. При проявлении ХП у детей заболевание протекает особенно тяжело и часто требует хирургического лечения. В России работ по выявлению генетических причин панкреатита крайне мало. Еще меньше данных о влиянии генетических факторов на риск развития панкреатита у детей. В настоящей работе с помощью технологии массового параллельного секвенирования проведено генотипирование 25 больных ХП с манифестацией заболевания до 20 лет. Секвенировалась кодирующая последовательность генов *SPINK1* и *PRSS1*. В группе обследуемых выявлено 11 носителей мутаций анализируемых генов, что составляет 44% от общего числа больных. Установлен спектр мутаций и особенности клинического течения ХП у лиц моложе 20 лет в России. Выявление молекулярно-генетической причины ХП позволяет прогнозировать характер течения заболевания и проводить профилактику болезни у ближайших родственников больного.

Ключевые слова: панкреатит, дети, генетические причины, наследственный панкреатит, *PRSS1*, *SPINK1*

Для цитирования: Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Никольская К.А., Винокурова Л.В., Дубцова Е.А., Мацвай А.Д., Ипатова М.Г., Хавкин А.И., Мухина Т.Ф., Бордин Д.С. Клинико-генетическая характеристика хронического панкреатита у пациентов моложе 20 лет. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 80-82.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.80-82

Автор для корреспонденции: Литвинова М.М., e-mail: mariya.litvinova@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Clinical and genetic characteristics of chronic pancreatitis in patients under 20 years old

Litvinova M.M.^{1,2}, Khafizov K.³, Nikolskaya K.A.², Vinokurova L.V.², Dubtsova E.A.²,
Matsvay A.D.³, Ipatova M.G.⁴, Khavkin A.I.⁵, Muhina T.F.⁵, Bordin D.S.²

- 1 — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya st., 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- 2 — The Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department
shosse Entuziastov, 86, Moscow, 111123, Russia
- 3 — Center of Strategic Planning of FMBA of Russia
Pogodinskaya st., 10, build.1, Moscow, 119121, Russia
- 4 — N.F. Filatov Children's City Hospital
Sadovaya-Kudrinskaya st., 15, Moscow, 123001, Russia
- 5 — Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Taldomskaya str.,2, Moscow,125412, Russia
- 6 — Morozov Children's City Hospital
4th Dobrininskiy pereulok, 1/9. Moscow, 119049, Russia

Chronic pancreatitis (CP) is an urgent problem of modern medicine. If CP manifests in childhood, the course of the disease is particularly severe and often requires surgical treatment. In Russia there are few investigations of the genetic causes of pancreatitis. There is even less data on the influence of genetic factors on the pancreatitis development in children. In this study we performed genotyping of 25 CP patients with a clinical manifestation of the disease at the age under 20 years old. Genetic analysis was carried out by Next Generation Sequencing (NGS). All coding regions of the *SPINK1* and *PRSS1* genes were analyzed. Mutations of the mentioned genes were found in 11 patients (44%). The spectrum of mutations and the clinical course of CP in Russian individuals younger than 20 years old have been established. The identification of the molecular genetic cause of CP helps to predict the severity of the disease and to prevent the disease in the relatives of the patient.

Keywords: pancreatitis, children, genetic factors, hereditary pancreatitis, *PRSS1*, *SPINK1*

For citation: Litvinova M.M., Khafizov K., Nikolskaya K.A., Vinokurova L.V., Dubtsova E.A., Matsvay A.D., Ipatova M.G., Khavkin A.I., Muhina T.F., Bordin D.S. Clinical and genetic characteristics of chronic pancreatitis in patients under 20 years old. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 80-82 (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.80-82

Corresponding author: Litvinova M.M.; **e-mail:** mariya.litvinova@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of Interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Хронический панкреатит (ХП) представляет собой актуальную проблему современной медицины, что связано с высокими показателями инвалидизации и смертности [1]. Принято считать, что в основном заболевание поражает лиц более старшего возраста. Однако случаи установления диагноза ХП у детей также нередки. Чем раньше проявляется заболевание, тем чаще оно связано с генетическими факторами, которые на сегодняшний день активно изучаются во многих странах мира. К генам, мутации в которых общепризнано влияют на риск развития ХП, можно отнести *CFTR*, *CTRC*, *CPA1*, *SPINK1* и *PRSS1* [2]. Большинство из них ответственны за синтез компонентов ферментной системы поджелудочной железы (ПЖ). Наиболее раннюю манифестацию ХП связывают с мутациями в генах *PRSS1* и *SPINK1*, кодирующих катионный трипсиноген и ингибитор трипсина 1, соответственно. Указанные формы ХП наследуются по аутосомно-доминантному типу [3].

Цель: изучить клинико-генетические особенности ХП у лиц моложе 20 лет в РФ.

Материалы и методы

Из Российского регистра больных панкреатитом отобрано 25 пациентов с диагнозом ХП, установленным в возрасте до 20 лет (10 пациентов мужского и 15 женского пола). Возраст больных на момент забора крови составил от 4 до 56 лет, средний возраст манифестации заболевания — 10 лет. Исследование проводилось методом массового параллельного секвенирования на платформе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific), анализировалась вся кодирующая последовательность генов *PRSS1* (5 экзонов) и *SPINK1* (4 экзона). Для интерпретации эффекта выявленных генных вариантов использовались базы данных CLINVAR, OMIM, pancreasgenetics.org.

Результаты

Из 25 обследуемых у 20 на основании клинико-анамнестических данных ранее был установлен диагноз идиопатический панкреатит, у 5 пациентов ХП возник на фоне алиментарной погрешности. Десяти больным (40%) в связи с тяжестью течения заболевания проведено хирургическое лечение.

У 6 из 25 пациентов (24%) выявлены варианты гена *PRSS1*, у 5 (20%) обнаружены мутации гена *SPINK1*. Наиболее частой находкой в гене *PRSS1* ожидаемо стала мутация с.86A>T (p.Asn29Ile), которая была выявлена у 3 больных в гетерозиготном состоянии. У всех больных с этой мутацией первый приступ панкреатита произошел в возрасте до 5 лет. Кроме того, в гене *PRSS1* у больных встречались и другие мутации: с.68A>G (p.Lys23Arg) (1 пациент — возраст манифестации 2 года), с.365G>A (p.Arg122His) (1 пациент — возраст первой госпитализации по поводу панкреатита 19 лет, однако уже в этом возрасте при обследовании были выявлены множественные кальцинаты в ПЖ, что свидетельствовало о длительно текущем хроническом воспалительном процессе в железе). У одного из больных с проявлением ХП в 18 летнем возрасте в гетерозиготном состоянии был обнаружен редкий вариант с неизвестным клиническим значением с.455-93T>C (rs569672741).

В гене *SPINK1* у двух больных (8%) выявлена мутация с.101A>G (p.Asn34Ser), в одном случае — в гетерозиготном состоянии, в другом — в гомозиготном (первый приступ панкреатита в 10 лет и в 3 года, соответственно). У двух других пациентов (8%) с манифестацией панкреатита в возрасте 19 и 20 лет выявлена мутация с.194+2T>C в гетерозиготном состоянии. У одной больной обнаружен редкий вариант с неизвестным клиническим значением с.126A>G

(p.Ile42Met) rs370266754 в гетерозиготном состоянии. Первый приступ панкреатита у пациентки случился в 15 лет, имеется отягощение семейного анамнеза ХП. Установлено, что при мутациях в обоих перечисленных генах ХП характеризуется тяжелым рецидивирующим течением с ежегодным обострением воспалительного процесса (от 1 до 3 обострений в год).

Мутации гена *PRSS1* приводят к более ранней манифестации панкреатита по сравнению с мутациями в гене *SPINK1* (8 лет против 13 лет, соответственно). Однако при наличии мутации гена *SPINK1* в гомозиготном состоянии клиническое течение ХП соответствует *PRSS1*-ассоциированному панкреатиту, как в случае описанной выше больной с проявлением заболевания в 3 года. В зависимости от выявляемых мутаций можно спрогнозировать тяжесть течения ХП. В целом, спектр мутаций в генах *PRSS1* и *SPINK1* соответствует таковому больных Европейского происхождения [4, 5]. Однако, как показывают результаты настоящего исследования, при отсутствии частых мутаций секвенирование всей кодирующей последовательности генов может помочь выявить более редкие генные варианты, ответственные за развитие заболевания. При манифестации панкреатита в раннем возрасте, а именно до 20 лет, секвенирование генов *PRSS1* и *SPINK1* дает возможность выявить генетическую причину заболевания у 44% больных.

Литература

1. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153–199. doi:10.1177/2050640616684695
2. Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Шипулин Г.А., Айгинин А.А., Винокурова Л.В., Никольская К.А., Дубцова Е.А., Бордин Д.С., Асанов А.Ю. Генетические факторы развития хронического панкреатита. *Вопросы практической педиатрии.* 2018; 13(3): 29–40. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-3-29-40
3. Oracz G., Kolodziejczyk E., Sobczynska-Tomaszewska A., et al. The clinical course of hereditary pancreatitis in children - A comprehensive analysis of 41 cases. *Pancreatology.* 2016;16(4):535–541. doi:10.1016/j.pan.2016.04.009
4. Lek M., Karczewski K.J., Minikel E.V., et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016;536(7616):285–291. doi:10.1038/nature19057
5. Teich N., Rosendahl J., Tóth M., Mössner J., Sahin-Tóth M.. Mutations of human cationic trypsinogen (PRSS1) and chronic pancreatitis. *Hum Mutat.* 2006;27(8):721–730. doi:10.1002/humu.20343

References

1. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153–199. doi:10.1177/2050640616684695
2. Litvinova M.M., Khafizov K.F., Shipulin G.A., Ayginin A.A., Vinokurova L.V., Nikolskaya K.A., Dubtsova E.A., Bordin D.S., Asanov A.Yu. Geneticheskie faktori razvitiya chronicheskogo pankreatita [Genetic factors of the development of chronic pancreatitis] *Vopr. prakt. pediatri.* [Clinical Practice in Pediatrics]. 2018; 13(3): 29–40. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-3-29-40 (In Russ.).
3. Oracz G., Kolodziejczyk E., Sobczynska-Tomaszewska A., et al. The clinical course of hereditary pancreatitis in children - A comprehensive analysis of 41 cases. *Pancreatology.* 2016;16(4):535–541. doi:10.1016/j.pan.2016.04.009
4. Lek M., Karczewski K.J., Minikel E.V., et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016;536(7616):285–291. doi:10.1038/nature19057
5. Teich N., Rosendahl J., Tóth M., Mössner J., Sahin-Tóth M.. Mutations of human cationic trypsinogen (PRSS1) and chronic pancreatitis. *Hum Mutat.* 2006;27(8):721–730. doi:10.1002/humu.20343