

UDC 616.37-002

### **The Role of SPINK1 Gene Mutation in Chronic Pancreatitis Development and Progression**

<sup>1</sup>Yurii A. Kucheryavyi<sup>2</sup>Zalina F. Tibilova<sup>3</sup>Dmitrii N. Andreev<sup>4</sup>Andrei V. Smirnov<sup>5</sup>Igor' V. Maev

<sup>1</sup> Moscow State Medical and Dental University. AI Evdokimov, Russian Federation  
PhD (Medicine)

E-mail: proped@mail.ru

<sup>2</sup> Moscow State Medical and Dental University. AI Evdokimov, Russian Federation  
PhD student

<sup>3</sup> Moscow State Medical and Dental University. AI Evdokimov, Russian Federation  
PhD student

E-mail: dna-mit8@mail.ru

<sup>4</sup> Polyclinic № 2 Russian Ministry of Economic Development, Russian Federation  
Gastroenterologist

<sup>5</sup> Moscow State Medical and Dental University. AI Evdokimov, Russian Federation  
Dr. (Medicine)

E-mail: proped@mail.ru

**Abstract.** The research is aimed at the evaluation of the role of SPINK1 gene mutations in the development of different etiologic variants of chronic pancreatitis (CP). The examination of 240 CP patients and 107 healthy people, constituting the control group (CG) was undertaken. All the patients underwent general and biochemical blood analysis, clinical urinalysis, standard coprological examination, immunoenzyme method of fecal elastase-1 determination, esophagogastroduodenoscopy (EGC), ultrasound investigation and/or computer tomography (CT) of abdominal cavity organs and genetic research on mutation N34S (AAT>AGT) identification in SPINK1 gene, using the method of restriction analysis. N34S mutation was determined in 22 (9.2 %) CP patients and in 3 (2.8 %) CG people. The upper frequency of N34S mutation was determined in patients with toxic and idiopathic CP, which has reached 16.7 % in total and 13.3 % for homozygotes. High frequency of N34S mutation was registered in patients with complicated forms of idiopathic CP, which can increase the risk of disease complication.

**Keywords:** chronic pancreatitis; mutations; pancreatic secretory trypsin inhibitor; 1 Kazal-type serine protease inhibitor; SPINK1; N34S.

**Введение.** Хронический панкреатит (ХП) – воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), характеризующееся длительным прогрессирующим течением с развитием необратимых морфологических изменений паренхимы железы [1]. ХП можно охарактеризовать как полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание. К этиологическим факторам, вызывающим ХП, относится в первую очередь злоупотребление алкоголем, курение, патология билиарного тракта и наследственные факторы [2].

Наследственный панкреатит (НП) в течение многих десятилетий оставался редчайшей патологией ПЖ, и только применение генетических исследований в середине 90-х годов прошлого века позволило выявить тип мутаций и классифицировать НП [3-5]. На сегодняшний день НП является достаточно широкой и неомогенной нозологической формой, поскольку помимо предполагаемой ранее и выявленной первой доминантной мутации (ген катионического трипсиногена – PRSS1) было выявлено много рецессивных мутаций, полиморфизмов в различных генах, предрасполагающих к развитию ХП [6, 7]. Проведенные в дальнейшем клинические исследования выявили особенности клинического течения и диагностические признаки различных подтипов НП, различающихся

генетическими дефектами и типом наследования [8, 9, 10]. Мутации в гене SPINK1 (ПИТ, панкреатический секреторный ингибитор трипсина) обнаруживаются с относительно высокой частотой у больных НП – 20,0–23,0 %, что в 2,7–7,4 раза превышает частоту носительства мутаций в данных генах у здорового населения [2, 3, 8]. Данные генетические изменения могут самостоятельно определить развитие ХП или быть фактором риска.

Детальных крупномасштабных исследований, посвященных тонким аспектам анализа генетических изменений, приводящих или предрасполагающих к развитию ХП, к настоящему моменту в Российской Федерации не проведено. Понимание генетических механизмов позволит предотвращать фенотипическое выражение НП у людей с генетической предрасположенностью, понять этиологию панкреатогенного рака, и, возможно, выработать новые подходы к лечению и профилактике НП.

Целью настоящей работы явилось определение значения мутаций в гене SPINK1 в развитии и прогрессировании хронического панкреатита у смешанного населения Москвы и Московской области.

**Материалы и методы.** В период с 2009 по 2011 гг. проведено одномоментное экспериментальное исследование. В исследование включено 240 больных ХП, проживающих в Москве и Московской области, в том числе 118 мужчин (49,2 %) и 122 женщины (51,8 %) со средним возрастом 45,4±1,7 лет. В КГ включено 107 здоровых лиц, соответствующих критериям отбора. Средний возраст составил 41,3±2,2 лет, из них 48 (44,9 %) мужчин и 59 (55,1 %) женщин.

**Критерии включения в исследование:**

- возраст от 18 до 80 лет;
- европеоидная раса;
- признаки хронического панкреатита («определенный» или «вероятный» ХП по классификации M-ANNHEIM [11]);
- возможность забора венозной крови для генетического тестирования;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
- В исследование включались пациенты, имеющие все 5 критериев.

**Критерии исключения из исследования:**

- Клинико-инструментальные признаки ОП;
- Наличие гепатита, цирроза печени любой этиологии;
- Холедохолитиаз;
- Обострение язвенной болезни желудка и/или ДПК;
- Синдром Золлингера-Эллисона;
- Состояние после резекции желудка или гастрэктомии, резекции тонкой кишки, правосторонней гемиколэктомии, тотальной колэктомии;
- Синдром мезентериальной ишемии;
- Любые другие причины хронической диареи (глутеновая энтеропатия, лактазная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника и др.);
- Сопутствующий прием препаратов, влияющих на тонус большого дуоденального сосочка: антагонистов кальциевых каналов, нитратов;
- Любые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сердечнососудистая, печеночная или почечная недостаточность, сахарный диабет и др.), требующие интенсивных мер и специального лечения.
- Любые опухолевые (злокачественные) заболевания органов пищеварения и других локализаций, химиотерапия и лучевая терапия в анамнезе.
- Сахарный диабет I типа.
- Указание в первичной медицинской документации об участии на текущий момент (на момент обращения/госпитализации) в каких-либо клинических исследованиях.

**Критерии контрольной группы:**

- возраст от 18 до 80 лет;
- европеоидная раса;
- отсутствие признаков хронического панкреатита («определенный» или «вероятный» ХП по классификации M-ANNHEIM [11]);

- отсутствие наследственного / семейного анамнеза ХП, муковисцидоза и рака ПЖ;
- возможность забора венозной крови для генетического тестирования;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Методы.** В обеих группах выполняли следующие исследования: физикальное исследование, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, стандартное копрологическое исследование, иммуноферментный метод определения эластазы-1 в кале, ЭГДС, УЗИ и/или КТ органов брюшной полости, а также генетическое исследование по идентификации мутации N34S (AAT>AGT) в гене SPINK1.

**Генетическое исследование.** Выделение геномной ДНК пациентов и здоровых индивидов проводили из лейкоцитов венозной крови. Идентификацию мутации N34S (AAT>AGT) в гене SPINK1 проводили методом рестриционного анализа: мутация приводит к образованию сайта рестрикции для эндонуклеазы Hru8I (MjaIV) (аллель 34S). Праймеры: F 5' ACACACAGTATCATTTCTCCCA R 5' TCAAAACATAACACGCATTCAT. Температура отжига 60°C. Амплифицируется фрагмент ДНК – длиной 221 п.н.; далее рестрикция Hru8I. В случае аллеля 34S (G) образуются фрагменты длиной 137+84 (п.н.). В случае аллеля N34 (A) – фрагмент 221 п.н. Разделение продуктов рестрикции проводили в полиакриламидном геле; окрашивание бромистым этидием; визуализация в ультрафиолетовом свете.

**Этика.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО МГМСУ Минздрава России.

**Статистическая обработка данных.** Для статистической обработки данных использовался программный пакет БИОСТАТ 4.03 и Statistica release 6.0 for Windows (StatSoft, USA). Полученные результаты оценивали как статистически значимые при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Мутация N34S была выявлена у 22 больных ХП и у 3 человек контрольной группы, что составило 9,2 и 2,8 %, соответственно;  $p < 0,05$  (Рис. 1). При этом гомозигот среди больных ХП также оказалось больше – 5,4 и 0,9 %, соответственно ( $p < 0,05$ ). Мутации в равной степени встречались и у мужчин, и у женщин, что позволило нам не приводить результаты анализа по гендерным отличиям отдельно.

Полученные нами данные о распространенности мутации N34S гена ПИТ в смешанной популяции Москвы и Московской области, в целом, оказались вполне близки к результатам ряда зарубежных исследований [12-14]. В общей выборке больных ХП без акцента на этиологию заболевания, мутация N34S в гене ПИТ была выявлена у 3,9–4,1 % больных ХП [15]. В связи с большой вариабельностью частоты мутации N34S в различных странах, большой интерес для нас представляют работы, выполненные в России, или на генетически близких популяциях. В первом случае мы имеем дело с единичными публикациями, показывающими низкую частоту встречаемости этой мутации в смешанной российской популяции в пределах 1,85–3,06 % у больных ХП [16, 17]. С другой стороны, в генетически близких популяциях отмечается существенно более высокая частота встречаемости мутации N34S, достигающая 10 % у детей с ХП [14] и 28,6 % у взрослых с идиопатическим ХП против 6,5 % в контроле [12]. Возможной причиной пусть небольшого, но все же расхождения данных, является и генетическая гетерогенность населения в разных регионах мира, и гетерогенность самой формы «хронический панкреатит», и критерии диагностики этого заболевания, применяемые в том или ином исследовании, и т.д. В этой связи весьма любопытным может быть наш внутригрупповой анализ частоты мутации N34S у больных с различными этиологическими формами ХП.

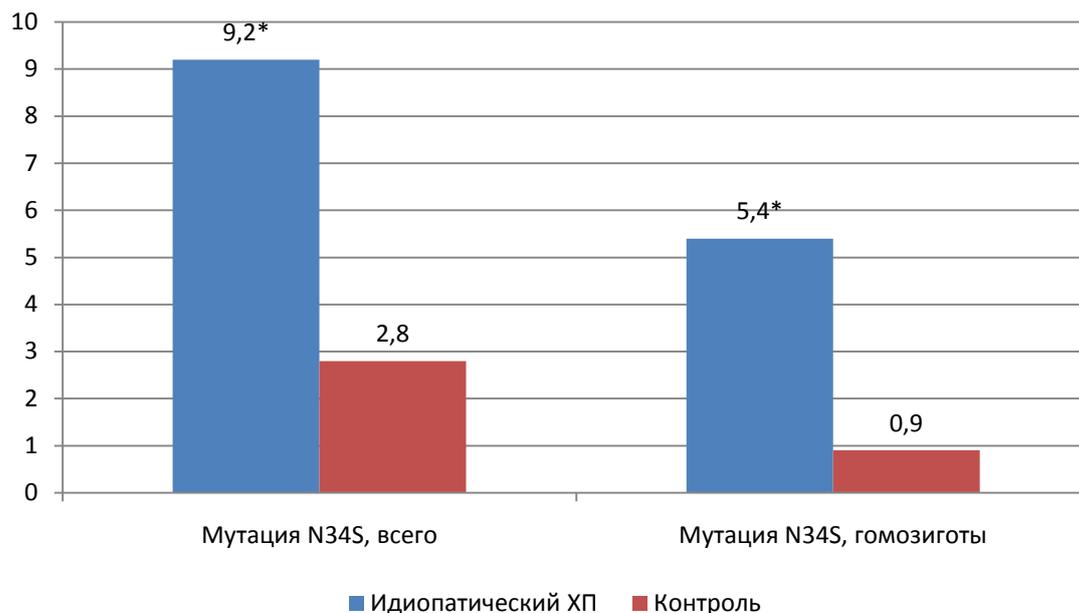


Рис. 1. Частота выявленных мутаций у больных ХП в сравнении с контролем, %;  
\* - достоверность отличий КГ ( $p < 0,05$ )

В нашем исследовании, включающем смешанное население Москвы и Московской области, частота гомозиготной мутации гена SPINK1 составила 5,3 %, что сопоставимо с большинством исследований в Европе и США.

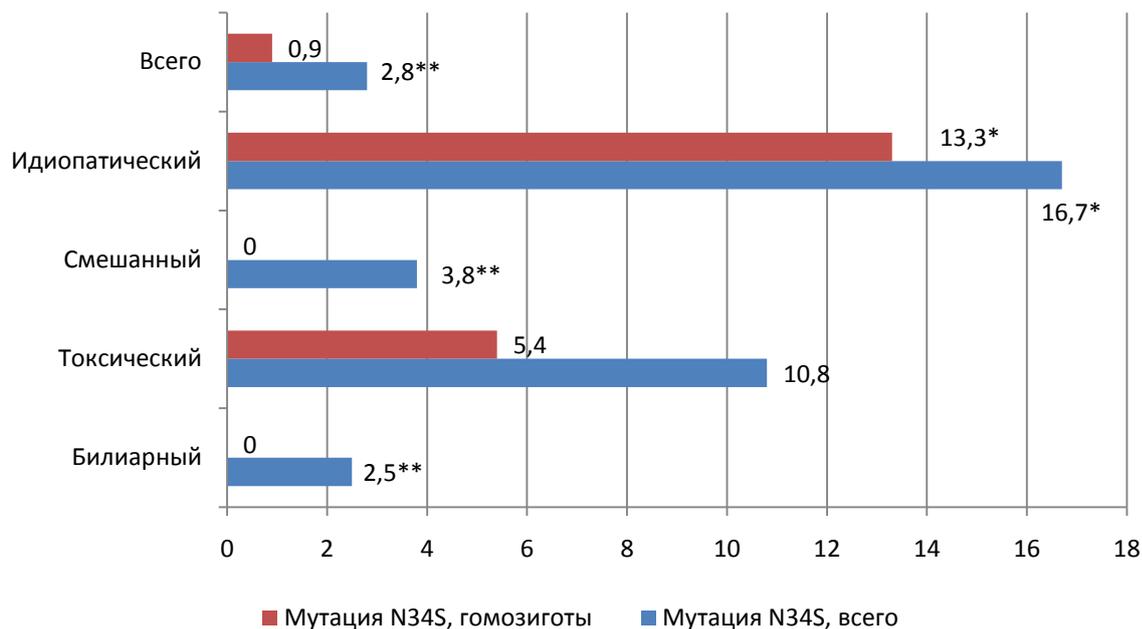


Рис. 2. Частота выявленной мутации N34S у больных различными этиологическими формами ХП; \* - достоверность отличий от всех подгрупп ( $p < 0,05$ ), включая контроль, \*\* - достоверность отличий от средних значений в подгруппах токсического и идиопатического ХП ( $p < 0,05$ )

Гомозиготное носительство N34S отмечено только 1 человека контрольной группы (0,9 %), что также соответствует данным других исследований (0–2,8 %) [18–20]. При этом, у пациента контроля с выявленной гомозиготной мутацией имелась целая совокупность факторов, вероятно объясняющих факт отсутствия у него признаков ХП – возраст 21 год,

спортивный образ жизни без употребления алкоголя и курения табака, сбалансированный рацион регулярного питания.

Так, частота мутации у больных билиарнозависимым и смешанным панкреатитом и в контроле была одинакова, что предполагает доминирование билиарных механизмов в патогенезе этих форм ХП. Наибольшая частота регистрации мутации N34S была отмечена у больных токсическим, и, особенно, идиопатическим ХП, достигая 16,7 % в целом и 13,3 % для гомозигот (Рис. 2). Действительно, частота мутаций SPINK1 у больных идиопатическим ХП колеблется в пределах до 6,4% во Франции [21] до 25% в Финляндии [22] и США [13]. Такая вариабельность результатов, безусловно, может быть также объяснена генетическими отличиями изучаемых популяций. Однако, более высокая частота регистрации N34S, чем при алкогольном ХП, все же позволяет предполагать, что мутированный ген SPINK1 ведет себя скорее как ген-модификатор болезни. Это отчасти подтверждается результатами исследования, проведенного в Германии и Швейцарии, демонстрирующего прочную ассоциацию генной мутации SPINK1 и развития «раннего» идиопатического ХП [23].

Таким образом, высокая частота регистрации мутации N34S у больных ХП, особенно токсическим и идиопатическим, предполагает значимую роль генетических изменений гена ПИТ в патогенезе ХП у россиян. С другой стороны, в ряде ранее проведенных исследований было показано, что мутация N34S лишь незначительно повышает риск развития ХП у лиц, злоупотребляющих алкоголем относительно лиц, злоупотребляющих алкоголем, но без данной мутации [22, 24]. При этом, существуют данные, свидетельствующие, что эта мутация встречается у 5,8 % [25], 7,8 % [26], 10 % [22] и даже 18 % [12] больных алкогольным ХП, проживающих в различных странах Европы и США. Наибольшая частота выявления мутации N34S у больных алкогольным ХП отмечается в Индии, где она достигает 26,8 % [27]. В то же время, в Южной Корее, частота выявления этой мутации у больных алкогольным ХП составляет всего 2,4 % [28].

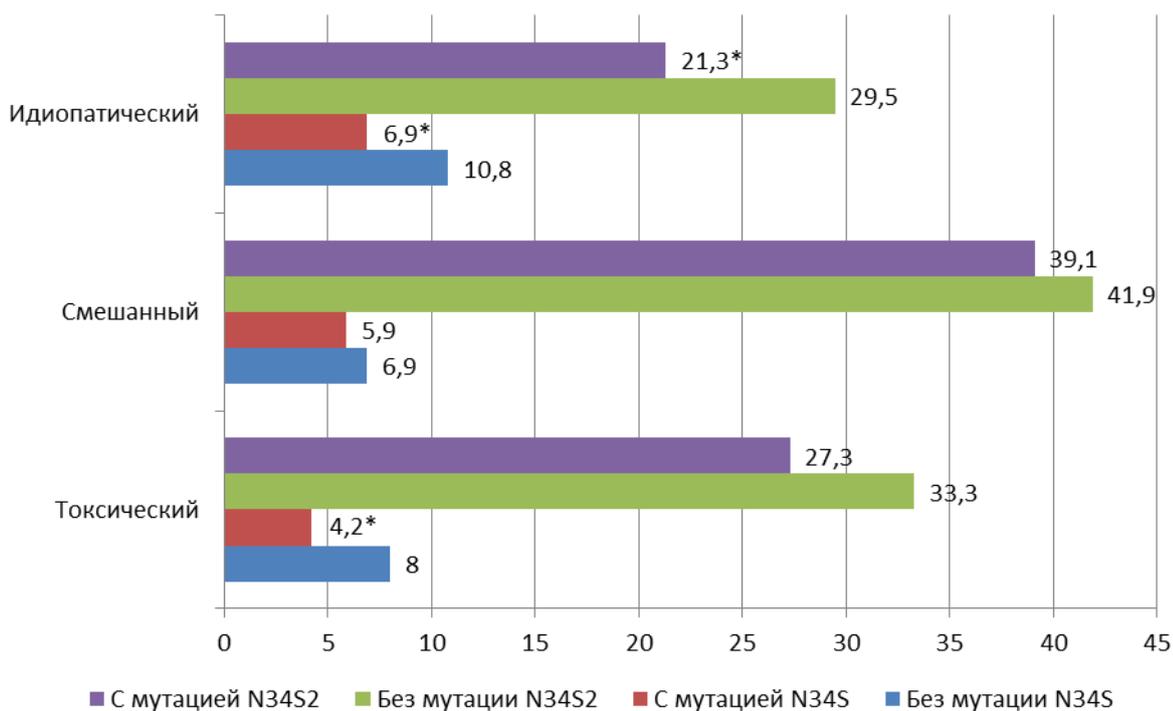
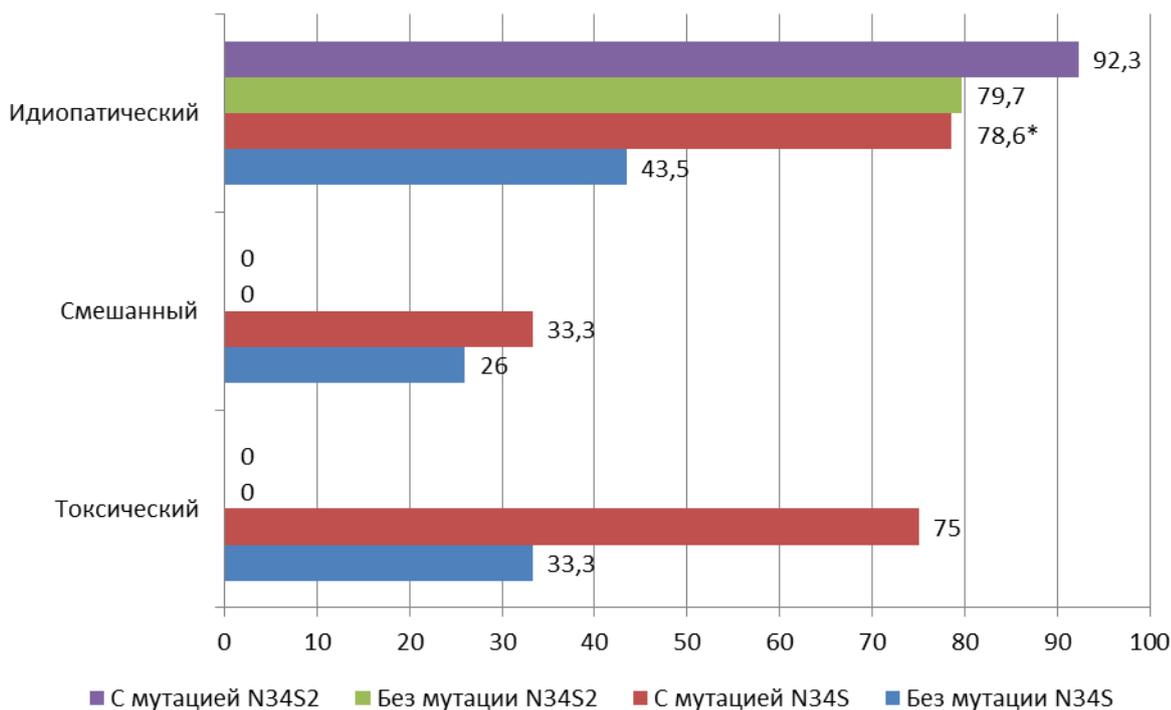


Рис. 3. Возраст клинической манифестации ХП и длительность анамнеза в зависимости от наличия мутации N34S, годы; \* - достоверность отличий в подгруппах с наличием мутации от средних значений в подгруппах без мутаций ( $p < 0,05$ )

Наиболее значимые особенности течения ХП, исходов заболевания и осложнений в

зависимости от наличия мутации N34S представлены рисунками 3 и 4. Какой-либо зависимости наличия единственной мутации N34S в группе больных билиарнозависимым ХП нами не отмечено, что позволило не приводить эти данные.



Выраженный фиброз с уменьшением объема ПЖ, % / Частота осложнений, %

Рис. 4. Частоты осложнений и выраженного фиброза ПЖ с объемным ее уменьшением, %; \* - достоверность отличий в подгруппе с наличием мутации от средних значений в подгруппе без мутаций ( $p < 0,05$ )

Исходя из данных, демонстрируемых рисунками 3-4, необходимо отметить отсутствие какой-либо взаимосвязи мутации N34S с течением билиарнозависимого ХП. Наличие мутации N34S встречалось у лиц с достоверно меньшей длительностью анамнеза ХП, особенно у больных алкогольным ХП. Наличие мутации сказалось на достоверном снижении возраста манифестации идиопатического ХП. Да, действительно, уже более 10 лет доступны данные, что у 20-40% пациентов с ранним началом идиопатического ХП могут присутствовать мутации гена SPINK1 [13], приводящие к дисфункции этого белка, и, как следствие к возможности неконтролируемой интрапанкреатической активации трипсина [2].

До сих пор остается спорным, оказывает ли мутация SPINK1 N34S влияние на клиническое течение ХП. Настоящее исследование с относительно небольшим числом наблюдений и отсутствием длительного проспективного наблюдения пока неспособно убедительно доказать известные ассоциации между наличием изучаемой мутации и тяжестью течения ХП [18, 29], а также возрастом начала манифестации болезни [13]. Корреляционный анализ, проведенный нами между выраженностью симптомов ХП (боль, диарея, стеаторея, ситофобия, трофологическая недостаточность) и наличием гомо- или гетерозиготного носительства мутации N34S не выявил какой-либо зависимости. Однако большая частота встречаемости мутации N34S у больных с осложненными формами идиопатического ХП предполагает повышение риска развития осложнений. У больных идиопатическим ХП с наличием мутации N34S отмечена большая частота выраженного фиброза ПЖ с объемным уменьшением паренхимы органа, однако достоверных отличий при сравнении частот не отмечено. Нам удалось только выявить более высокую и статистически значимую частоту мутации N34S у больных ХП с наличием кальцинатов при

отсутствии взаимосвязи с панкреатической недостаточностью, что было ранее отмечено в отдельных исследованиях [23].

Учитывая тот факт, что у больных билиарнозависимым и смешанным ХП мутация N34S встречалась с частотой, сопоставимой с контролем, а предшествующий анализ не показал каких-либо взаимосвязей с течением ХП, дальнейший анализ рисков (отношения шансов) проведен в подгруппах алкогольного и идиопатического ХП (Рис. 5). Наличие мутации N34S определяет низкий риск развития любой этиологии ХП, умеренный риск токсического ХП, высокий риск идиопатического ХП; низкий риск ранней клинической манифестации ХП любой этиологии, умеренный риск для токсического ХП, высокий риск – для идиопатического ХП. Полученные нами данные условно укладываются в наиболее доказательные результаты крупного метаанализа 24 исследований, включающих 2421 случай ХП (и 4857 контроль), свидетельствующие о высоком риске развития ХП у носителей мутации N34S – ОШ развития ХП достигает 11,00 (95% доверительный интервал (ДИ) 7,59-15,93), а для идиопатического ХП еще выше – 14,97 (95% ДИ 9,09-24,67) [30].

Нами также отмечен умеренный риск низкой эффективности консервативного лечения (комбинированной фармакотерапии) для токсического ХП (ОШ 2,74) и идиопатического ХП (ОШ 2,62); крайне низкий риск развития осложнений для ХП любой этиологии (ОШ 1,11), умеренный риск для токсического ХП (ОШ 3,10), более высокий умеренный риск – для идиопатического ХП (ОШ 5,36); крайне низкий риск тяжелого течения ХП любой этиологии (ОШ 1,11), умеренный риск тяжелого течения для токсического ХП (ОШ 4,18), высокий умеренный риск – для идиопатического ХП (ОШ 9,02). Наличие мутации не сказалось на риска кальцификации для ХП любой этиологии, однако отмечен умеренный риск для токсического ХП (ОШ 3,06), высокий риск – для идиопатического ХП (ОШ 13,47). Аналогично, нами отмечено отсутствие риска развития инкреторной недостаточности для ХП любой этиологии, умеренные риски для токсического ХП (ОШ 3,56) и идиопатического ХП (ОШ 2,77); отсутствие риска развития внешнесекреторной недостаточности для ХП любой этиологии; отсутствие риска эндоскопического и/или хирургического вмешательства для ХП любой этиологии.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что ХП – гетерогенное заболевание, на развитие и течение которого оказывают влияние различные экзогенные (курение, злоупотребление алкоголем) и эндогенные факторы (патология билиарного тракта, генетическая предрасположенность). Большое значение в развитии предрасположенности к ХП у курильщиков и лиц, злоупотребляющих алкоголем, играет мутация гена ПИТ N34S, определяя более быстрое развитие ХП, большую вероятность осложнений, тяжелого течения и худшего ответа на консервативное лечение. Наиболее специфичной оказалась группа идиопатического ХП, в которой отмечена максимальная частота данной мутации, наиболее тяжелое и осложненное течение ХП, большой риск неблагоприятных исходов. Хотя роль мутаций гена ПИТ в развитии ХП была оценена в нескольких западных исследованиях [12-15, 30], наше исследование – первое, в котором была изучена частота мутации N34S у больных ХП в Москве и Московской области, и пока единственное в России, в котором удалось доказать, что данная мутация играет существенную роль в развитии, по крайней мере, токсических и идиопатических панкреатитов.

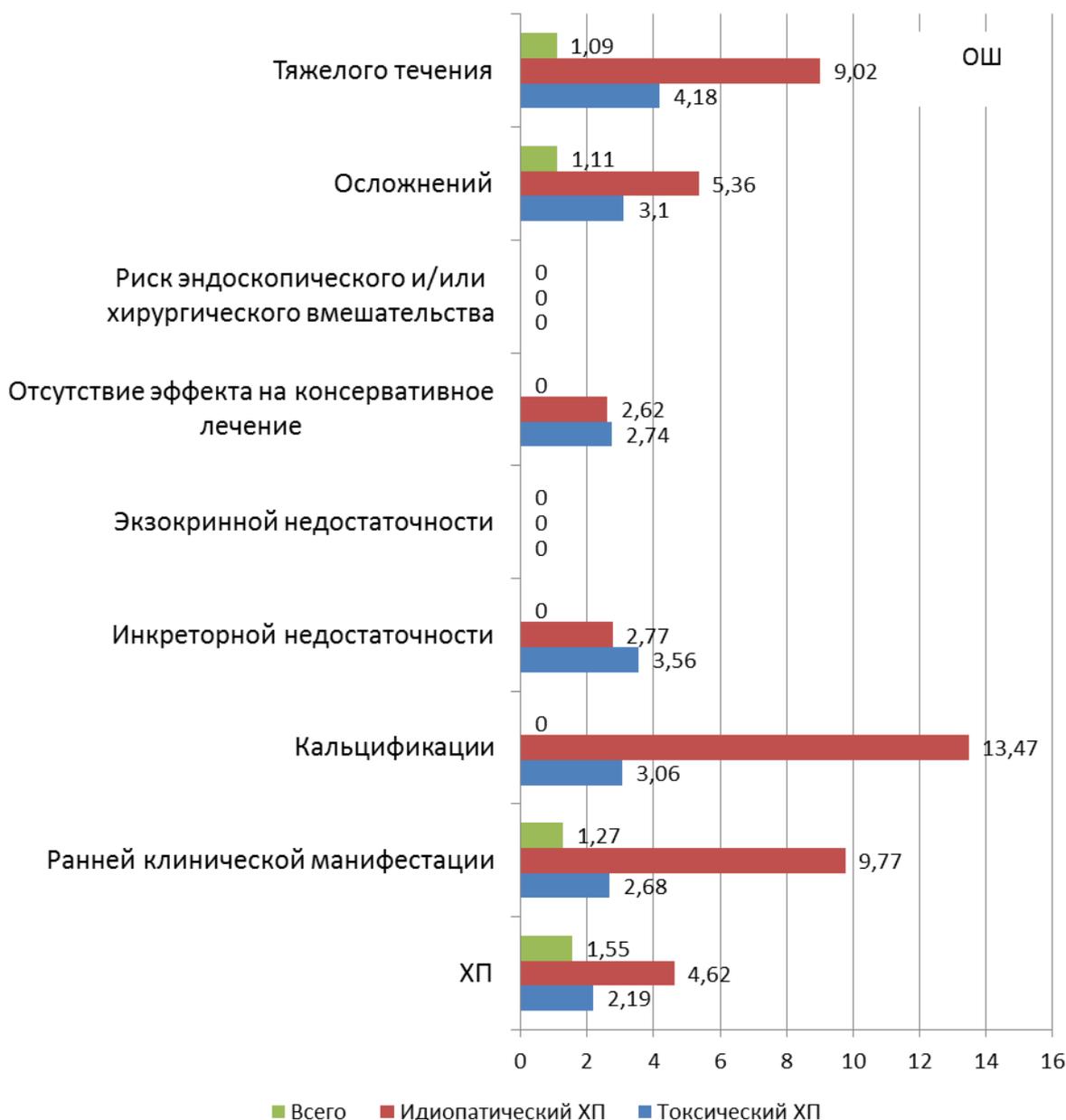


Рис. 5. Риск (ОШ) развития панкреатита, особенностей его течения и осложнений в зависимости от наличия мутации N34S

**Заключение.** Согласно современным представлениям физиологическая роль SPINK1 заключается в защите ПЖ от чрезмерной активации трипсиногена. Мутации гена SPINK1, ассоциированные с ХП, были обнаружены при всех, за исключением аутоиммунного, формах заболевания. Поскольку мутация N34S нередко встречается у лиц без ХП, маловероятно, что только наличие гомозиготного носительства определит развитие ХП. Таким образом, представляется, что у большинства пациентов со SPINK1-ассоциированным ХП, данная мутация действует как модификатор болезни, либо в составе многогенной модели вместе с другими неидентифицированными генетическими, экзогенными и экологическими кофакторами развития ХП. Продолжение данной работы по изучению спектра соматических мутаций в российской популяции, возможно, подтвердит данное предположение в будущем.

**Примечания:**

1. Буклис Э.Р. Патологические основы болезней поджелудочной железы и секреция желудка // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2004. №4. С. 60-65.
2. Маев И.В. Болезни поджелудочной железы. В 2-х томах / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый. М.: ОАО «Издательство «Медицина», издательство «Шико», 2008. 976 с.
3. Lerch, M.M. Advances in the etiology of chronic pancreatitis / M.M. Lerch, J. Mayerle, A.A. Aghdassi, C. Budde, C. Nitsche, G. Sauter, M. Persike, A. Günther, P. Simon, F.U. Weiss // *Dig Dis*. 2010. Vol. 28, № 2. P. 324-329.
4. Pitchumoni, C.S. Chronic pancreatitis: a historical and clinical sketch of the pancreas and pancreatitis // *Gastroenterologist*. 1998. Vol.6, №1. P. 24-33.
5. Whitcomb, D.C. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35 / D.C. Whitcomb, R.A. Preston, C.E. Aston, M.J. Sossenheimer, P.S. Barua, Y. Zhang, A. Wong-Chong, G.J. White, P.G. Wood, L.K. Gates Jr, C. Ulrich, S.P. Martin, J.C. Post, G.D. Ehrlich. // *Gastroenterology*. 1996. Vol.110, №6. P. 1975-1980.
6. Braganza, J.M. Chronic pancreatitis / J.M. Braganza, S.H. Lee, R.F. McCloy, M.J. McMahon // *Lancet*. 2011. Vol. 377. P. 1184-1197.
7. Derikx, M.H. Genetic factors in chronic pancreatitis; implications for diagnosis, management and prognosis / M.H. Derikx, J.P Drenth // *Best Pract. Res Clin. Gastroenterol*. 2010. Vol. 24, №3. P. 251-270.
8. Keim, V. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene / V. Keim, N. Bauer, N. Teich, P. Simon, M.M. Lerch, J. Mössner // *Am. J. Med*. 2001. Vol. 111. P. 622-626.
9. Teich, N. Mutations of the cationic trypsinogen in hereditary pancreatitis / N. Teich, J. Mössner, V. Keim // *Hum. Mutat*. 1998. Vol.12, №1. P. 39-43.
10. Whitcomb, D.C. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation of cationic trypsinogen gene / D.C. Whitcomb, M.C. Gorry, R.A. Preston, W. Furey, M.J. Sossenheimer, C.D. Ulrich, S.P. Martin, L.K. Gates Jr, S.T. Amann, P.P. Toskes, R. Liddle, K. McGrath, G. Uomo, J.C. Post, G.D. Ehrlich // *Nat. Genet*. 1996. Vol.14, №2. P. 141-145.
11. Schneider, A. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease / A. Schneider, J.M. Löhr, M.V. Singer // *J. Gastroenterol*. 2007. Vol. 42, №2. P. 101-119.
12. Gasiorska, A. The prevalence of cationic trypsinogen (PRSS1) and serine protease inhibitor, Kazal type 1 (SPINK1) gene mutations in Polish patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis / A. Gasiorska, R. Talar-Wojnarowska, L. Czupryniak, B. Smolarz, H. Romanowicz-Makowska, A. Kulig, E. Malecka-Panas // *Dig. Dis. Sci*. 2011. Vol. 56, №3. P. 894-901.
13. Pfützer, R.H. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis / R.H. Pfützer, M.M. Barmada, A.P. Brunskill, R. Finch, P.S. Hart, J. Neoptolemos, W.F. Furey, D.C. Whitcomb // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. P. 615-623.
14. Sobczyńska-Tomaszewska, A. Analysis of CFTR, SPINK1, PRSS1 and AAT mutations in children with acute or chronic pancreatitis / A. Sobczyńska-Tomaszewska, D. Bak, B. Oralewska, G. Oracz, A. Norek, K. Czerska, T. Mazurczak, M. Teisseyre, J. Socha, M. Zagulski, J. Bal // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2006. Vol. 43, №3. P. 299-306.
15. Salacone, P. Mutations of pancreatic secretory trypsin inhibitor and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes in patients with pancreatitis / P. Salacone, C. Bancone, M. Gallo, A. Sambataro, M. Bardesson, G. Gerbino Promis, P. Salmin, E. Gaia, C. Arduino // *JOP. J. Pancreas (Online)*. 2001. Vol.2 (Suppl. 5). P.349.
16. Кучерявый, Ю.А. Генетические особенности различных форм панкреатитов: значение вклада мутаций в генах SPINK1 и CFTR / Ю.А. Кучерявый, Н.В. Петрова, Т.С. Оганесян // Тезисы докладов XI съезда НОГР 1-2 марта 2011 г., Москва. С.114-115.
17. Ямлиханова А.Ю. Основные факторы риска и качество жизни у больных острым и хроническим панкреатитом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04. Новосибирск, 2010. 148 с.
18. Masamune, A. Differential roles of the SPINK1 gene mutations in alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis / A. Masamune, K. Kume, T. Shimosegawa // *J. Gastroenterol*. 2007. Vol.42. P.135-140.

19. Mora, J. Genetic mutations in a Spanish population with chronic pancreatitis / J. Mora, L. Comas, E. Ripoll, P. Goncalves, J.M. Queralto, F. Gonzalez-Sastre, A. Farre // *Pancreatology*. 2009. Vol.9, №5. P.644-651.
20. Schneider, A. Limited contribution of the SPINK1 N34S mutation to the risk and severity of alcoholic chronic pancreatitis: a report from the United States / A. Schneider, R.H. Pfitzer, M.M. Barmada, A. Slivka, J. Martin, D.C. Whitcomb // *Dig. Dis. Sci*. 2003. Vol.48. P.1110–1115.
21. Chen, J.M. Mutations of the pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in idiopathic chronic pancreatitis / J.M. Chen, B. Mercier, M.P. Audrezet, O. Raguenes, I. Quere, C. Ferec // *Gastroenterology*. 2001. Vol.120. P. 1061-1063.
22. Lempinen, M. Mutations N34S and P55S of the SPINK1 gene in patients with chronic pancreatitis or pancreatic cancer and in healthy subjects: a report from Finland / M. Lempinen, A. Paju, E. Kempainen, T. Smura, M.L. Kylänpää, H. Nevanlinna, J. Stenman, U.H. Stenman // *Scand. J. Gastroenterol*. 2005. Vol.40, №2. P. 225-230.
23. Truninger, K. Mutations of the serine protease inhibitor, Kazal type 1 gene, in patients with idiopathic chronic pancreatitis / K. Truninger, H. Witt, J. Köck, A. Kage, B. Seifert, R.W. Ammann, H.E. Blum, M. Becker // *Am. J. Gastroenterol*. 2002. Vol.97, №5. P. 1133-1137.
24. Perri, F. Mutation analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, the cationic trypsinogen (PRSS1) gene, and the serine protease inhibitor, Kazal type 1 (SPINK1) gene in patients with alcoholic chronic pancreatitis / F. Perri, A. Piepoli, P. Stanziale, A. Merla, L. Zelante, A. Andriulli // *Eur. J. Hum. Genet*. 2003. Vol. 11, №9. P. 687-692.
25. Witt, H. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis / H. Witt, W. Luck, M. Becker, M. Böhmig, A. Kage, K. Truninger, R.W. Ammann, D. O'Reilly, A. Kingsnorth, H.U. Schulz, W. Halangk, V. Kielstein, W.T. Knoefel, N. Teich, V. Keim // *JAMA*. 2001. Vol.285. P.2716-2717.
26. Tukiainen, E. Pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) gene mutations in patients with acute pancreatitis / E. Tukiainen, M.L. Kylänpää, E. Kempainen, H. Nevanlinna, A. Paju, H. Repo, U.H. Stenman, P. Puolakkainen // *Pancreas*. 2005. Vol.30, №3. P. 239-242.
27. Chandak, G.R. Absence of PRSS1 mutations and association of SPINK1 trypsin inhibitor mutations in hereditary and non-hereditary chronic pancreatitis / G.R. Chandak, M.M. Idris, D.N. Reddy, K.R. Mani, S. Bhaskar, G.V. Rao, L. Singh // *Gut*. 2004. Vol.53. P. 723-728.
28. Lee, K.H. Mutation analysis of SPINK1 and CFTR gene in Korean patients with alcoholic chronic pancreatitis / K.H. Lee, J.K. Ryu, W.J. Yoon, J.K. Lee, Y.T. Kim, Y.B. Yoon // *Dig. Dis. Sci*. 2005. Vol.50. P.1852–1856.
29. Keim, V. The course of genetically determined chronic pancreatitis / V. Keim, H. Witt, N. Bauer, J. Rosendahl, N. Teich, J. Mossner // *JOP*. 2003. Vol.4, №4. P.146-154.
30. Aoun, E. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis / E. Aoun, C.C. Chang, J.B. Greer, G.I. Papachristou, M.M. Barmada, D.C. Whitcomb // *PLoS One*. 2008. Vol.3, №4. P. 1-8.

УДК 616.37-002

### **Роль мутаций гена SPINK1 в развитии и прогрессировании хронического панкреатита**

<sup>1</sup> Юрий Александрович Кучерявый

<sup>2</sup> Залина Федоровна Тибилова

<sup>3</sup> Дмитрий Николаевич Андреев

<sup>4</sup> Андрей Владимирович Смирнов

<sup>5</sup> Игорь Вениаминович Маев

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Российская Федерация

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Кандидат медицинских наук, доцент

E-mail: roped@mail.ru

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Российская Федерация  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1  
Аспирант

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Российская Федерация  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1  
Ассистент

E-mail: dna-mit8@mail.ru

<sup>4</sup> ФГЛПУ «Поликлиника №2 Минэкономразвития России», Российская Федерация  
119192, г. Москва, просп. Ломоносовский, д.43  
Врач-гастроэнтеролог

<sup>5</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Российская Федерация  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1  
Член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор  
E-mail: proped@mail.ru

**Аннотация.** Целью исследования явилось определение значения мутаций в гене SPINK1 в развитии и прогрессировании различных этиологических вариантов хронического панкреатита (ХП). В исследование было включено 240 больных ХП, а также 107 здоровых лиц, составивших контрольную группу (КГ). Всем пациентам проводили клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, стандартное копрологическое исследование, иммуноферментный метод определения эластазы-1 в кале, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) и/или компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости, а также генетическое исследование по идентификации мутации N34S (AAT>AGT) в гене SPINK1 методом рестрикционного анализа. Мутация N34S была выявлена у 22 (9,2%) больных ХП и у 3 (2,8%) человек КГ. Наибольшая частота регистрации мутации N34S была отмечена у больных токсическим и идиопатическим ХП, достигшая 16,7% в целом и 13,3% для гомозигот. У больных с осложненными формами идиопатического ХП отмечалась достоверно высокая частота идентификации мутации N34S, что предполагает повышение риска развития осложнений заболевания.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит; мутации; панкреатический секреторный ингибитор трипсина; сывороточный ингибитор протеаз Казала 1 типа; SPINK1; N34S.