

# Панкреатиты у детей с муковисцидозом с сохраненной экзокринной функцией поджелудочной железы

А.Ю.Воронкова<sup>1,2</sup>, Е.И.Кондратьева<sup>1,2</sup>, Е.Д.Николаева<sup>1,2</sup>, Е.В.Паснова<sup>2</sup>, И.Р.Фатхуллина<sup>1,2</sup>, Н.Д.Одинаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация

Поджелудочная железа является одним из основных органов, на который влияет дисфункция белка CFTR, регулирующего трансмембранную проводимость муковисцидоза (МВ). Панкреатит может быть симптомом МВ или расстройства, связанного с геном *CFTR* (*CFTR-RD*). Генетические варианты, приводящие к МВ или имеющие варьирующее клиническое значение, гена *CFTR* встречаются у 32–48% больных. Риск развития панкреатита ожидается у 20% пациентов с «мягкими» генотипами.

Представлены три клинических случая, которые демонстрируют течение панкреатита у детей с сохраненной функцией поджелудочной железы, сложность определения степени панкреатической недостаточности, длительность страдания детей с рецидивирующими острыми и хроническими панкреатитами, сложность диагностики и интерпретации лабораторных показателей, проблемы в прогнозировании возможного возникновения и течения панкреатита при патогенных вариантах гена *CFTR*.

При некоторых «мягких» патогенных вариантах гена *CFTR* возможно снижение панкреатической эластазы-1 с течением времени, поэтому требуется ее ежегодный контроль. Пациентам с «мягкими» патогенными вариантами необходимо проводить в качестве рутинного обследования контроль панкреатической амилазы, липазы, диастазы, применять методы визуализации. Всем пациентам с МВ требуется полная верификация генотипа, чтобы определить наличие «мягких» вариантов. Пациенты с рецидивирующими панкреатитами должны быть обследованы на гетерозиготное носительство гена *CFTR* или верификацию МВ.

**Ключевые слова:** ген *CFTR*, муковисцидоз, «мягкий» генотип, поджелудочная железа, панкреатит, панкреатическая эластаза

**Для цитирования:** Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Николаева Е.Д., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Одинаева Н.Д. Панкреатиты у детей с муковисцидозом с сохраненной экзокринной функцией поджелудочной железы. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(3): 120–127. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-120-127

## Pancreatitis in children with cystic fibrosis and preserved pancreatic exocrine function

A.Yu.Voronkova<sup>1,2</sup>, E.I.Kondratyeva<sup>1,2</sup>, E.D.Nikolaeva<sup>1,2</sup>, E.V.Pasnova<sup>2</sup>, I.R.Fatkhullina<sup>1,2</sup>, N.D.Oдинаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Scientific Research Clinical Institute of Childhood Ministry of Health of the Moscow region, Moscow, Russian Federation

The pancreas is one of the main organs affected by the dysfunction of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein. Pancreatitis can be a symptom of cystic fibrosis (CF) or a CFTR-related disorder. Genetic variants of the CFTR gene causing CF or having varying clinical significance are observed in 32–48% of patients. Approximately 20% of patients with mild genotypes are expected to develop pancreatitis.

We report three cases of pancreatitis in children with CF and preserved pancreatic function. We focus on the challenges associated with the assessment of pancreatic insufficiency grade, suffering of children with recurrent acute and chronic pancreatitis, difficulties associated with the diagnosis and interpretation of laboratory parameters, problems of prognosis of pancreatitis development and progression in patients with pathogenic variants of the CFTR gene.

Patients with mild pathogenic variants of the CFTR gene can have their pancreatic elastase-1 level reduced over time, which necessitates its annual monitoring. Patients with mild pathogenic variants should be routinely tested for pancreatic amylase,

### Для корреспонденции:

Воронкова Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра им. академика Н.П.Бочкова; педиатр отделения муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области

Адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

Телефон: (916) 662-9760

E-mail: voronkova111@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-8183-7990

Статья поступила 11.12.2021 г., принята к печати 30.06.2022 г.

### For correspondence:

Anna Yu. Voronkova, MD, PhD, Leading Researcher of the Research and Clinical Cystic Fibrosis Department, Research Centre for Medical Genetics; pediatrician of the Scientific Research Clinical Institute of Childhood Ministry of Health of the Moscow region

Address: 1 Moskvorech'e str., Moscow, 115522, Russian Federation

Phone: (495) 111-0303

E-mail: voronkova111@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-8183-7990

The article was received 11.12.2021, accepted for publication 30.06.2022

lipase, and diastase; and undergo examination using visualization methods. All CF patients require complete genotype verification to identify those with a mild genotype. Patients with recurrent pancreatitis should be checked for heterozygous pathogenic variants of the CFTR gene or CF verification.

**Key words:** *CFTR gene, cystic fibrosis, mild genotype, pancreas, pancreatitis, pancreatic elastase*

**For citation:** Voronkova A.Yu., Kondratyeva E.I., Nikolaeva E.D., Pasnova E.V., Fatkhullina I.R., Odinaeva N.D. Pancreatitis in children with cystic fibrosis and preserved pancreatic exocrine function. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(3): 120–127. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-3-120-127

**М**утации в гене *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane regulator) нарушают синтез или функцию белка, который является хлорным каналом. Муковисцидоз (МВ) – универсальная экзокринопатия, при которой генетический дефект приводит к увеличению вязкости жидкого секрета экзокринных желез. Продукт гена *CFTR* – белок, представляющий собой ионный канал, переносящий ионы хлора через клеточную мембрану. В результате мутации происходит нарушение баланса между секрецией жидкости и абсорбцией ионов натрия и хлора, сокращение объема поверхностной жидкости, что приводит к увеличению вязкости жидкого секрета экзокринных желез [1].

МВ передается по аутосомно-рецессивному типу при наследовании двух мутантных аллелей.

В традиционной классификации различают 6 классов распределения патогенных вариантов гена *CFTR*. Некоторые авторы выделяют отдельно из первого класса мутации VII класса – при этих патогенных вариантах синтеза белка не происходит вовсе, так как отсутствует мРНК. К классу VII относят варианты, в результате которых нарушено образование мРНК (информационной, или матричной РНК). Это могут быть обширные перестройки гена *CFTR* (делеции, инсерции), охватывающие несколько экзонов и нарушающие нормальную структуру гена и нормальный сплайсинг, либо варианты, изменяющие донорный или акцепторный сайты сплайсинга одного экзона (например, 1717-1G>A). Мутации класса VII являются так называемыми неустраняемыми мутациями, потому что они не могут быть устранены фармакологически – например, большие делеции, такие как мутация *CFTR*dele2,3 (21kb) [2]. Некоторые исследователи в первом классе выделяют класс 1А и 1В, которые соответствуют в классификации De Boeck VII и I классам [3]. Мутации I, II и III классов, при которых белок *CFTR* практически полностью отсутствует на апикальной мембране либо его функция полностью нарушена, относятся к «тяжелым» и приводят к существенным нарушениям внешнесекреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) у больных (pancreatic insufficiency – PI). Мутации IV и V классов, при которых частично сохраняется функция хлорного канала, относятся к «мягким» (pancreatic sufficiency – PS) [4–6]. Сочетание в генотипе двух «тяжелых» в отношении нарушения функции ПЖ мутаций (например, F508del) в гомозиготном или компаундном состоянии приводит к панкреатической недостаточности, тогда как наличие одной «тяжелой» и одной «мягкой» или двух «мягких» мутаций чаще встречается у больных с сохранной функцией ПЖ. «Мягкие» мутации доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа [3, 7, 8].

Пациенты, имеющие мягкие патогенные варианты в генотипе и нормальную функцию ПЖ, угрожаемы по развитию панкреатита, острого рецидивирующего или хронического.

Хронический панкреатит (ХП) представляет собой сложный и очень вариабельный воспалительный синдром, который определяется эпизодами острого панкреатита, хронического воспаления ПЖ, прогрессирующего фиброза, утраты экзокринной и эндокринной функции ПЖ и хронической боли [9]. Панкреатит случается примерно у 20% пациентов с нормальной функцией ПЖ. Шансов заболеть больше всего в позднем подростковом возрасте [10, 11]. Исследования генетической связи и генов-кандидатов выявили шесть факторов воздействия на ПЖ, которые связаны с изменениями предрасположенность к острому и/или хроническому панкреатиту, в том числе катионный трипсиноген (PRSS1), анионный трипсиноген (PRSS2), ингибитор сериновой протеазы Казал 1 (serine peptidase inhibitor, Kazal type 1/SPINK1), регулятор трансмембранной проводимости муковисцидоза (*CFTR*), химотрипсиноген С (CTRC) и кальций-чувствительный рецептор (CASR) [12]. Пациенты с мутациями в этих генах имеют повышенный риск панкреатита, вызванного различными стрессами, включая гиперлипидемию и гиперкальциемию [13]. Множественные исследования сообщают о новых полиморфизмах, а также комплексные взаимодействия ген × ген и ген × среда [12, 14]. Предполагают возможность дигенного наследования панкреатита: часто у пациентов с панкреатитом обнаруживают гетерозиготное носительство патогенных генетических вариантов в генах *CFTR* и *PRSS1* или *SPINK1* [15].

Панкреатическая протоковая секреция  $\text{HCO}_3^-$ , образование жидкости и специфичность *CFTR* играют фундаментальную роль в патогенезе ХП, особенно у больных МВ [16]. Нарушение  $\text{HCO}_3^-$ -секреции имеет значение в развитии панкреатита. Считается, что нарушение контроля pH в просвете способствует повреждению тканей и панкреатиту [17]. Панкреатит возникает после нерегулируемой активации трипсиногена, аутолиза и последующего воспаления. Активация трипсиногена внутри протока особенно важна. Механизм аутолиза трипсина устранен повышенным содержанием кальция [18]. Трипсин снижает секрецию бикарбоната в протоках поджелудочной железы посредством PAR-2-зависимого ингибирования апикального анионообменника и Cl-канала *CFTR*. Это может способствовать развитию хронического панкреатита, снижению pH просвета и преждевременной активации трипсиногена в протоках поджелудочной железы. Все это и приводит к острому и / или хроническому панкреатиту [19].

Панкреатит может быть обусловлен генетическими вариантами ряда генов и встречаться как у людей без МВ,

так и на его фоне. Генетические варианты (приводящие к МВ или имеющие варьирующее клиническое значение) гена *CFTR* встречаются у 32–48% больных ХП с аутосомно-рецессивным типом наследования и у 10–15% больных МВ с сохранной функцией ПЖ. Существенное количество необычных вариантов, которые не вызывают типичный МВ, также были выявлены при панкреатите, что привело к гипотезе о том, что некоторые варианты специфически изменяют бикарбонатную проводимость и поэтому нацелены на ПЖ (которая выделяет сок с очень высокой концентрацией бикарбоната), но не потовые железы, дыхательную систему или другие органы, использующие *CFTR* в качестве хлорного канала. Эта гипотеза известна как модель Уиткомба–Эрментраута [20].

В исследовании Audrezet et al. у 136 пациентов с идиопатическим ХП был проведен скрининг гена *CFTR*. Было показано, что 33 пациента имели единственную мутацию *CFTR*, а 8 были компаунд-гетерозиготами (R117G/I148T, F508del/E528E, G85E/R75Q и т.д.) [21]. Имеются данные о связи панкреатита со следующими мутациями *CFTR*: D1152H/D1152H [22], W1282X/5T, D1152H/5T, W1282X/- [23], S531P/S531P [24]. Возможно влияние *CFTR* на предрасположенность к панкреатиту у пациентов с гипертриглицеридемией [25].

Развитие панкреатитов – острых, или острых рецидивирующих, или хронических – возможно и при *CFTR*-ассоциированных нарушениях (*CFTR*-related disorders) – клинических состояниях, ассоциированных с нарушением функции гена *CFTR*, но при этом не полностью соответствующих диагностическим критериям МВ [26]. К таким состояниям относятся двустороннее врожденное отсутствие семявыносящих протоков, рецидивирующий острый или хронический панкреатит, диссеминированные бронхоэктазы [26, 27]. В основе патофизиологических изменений при *CFTR*-ассоциированных нарушениях лежит нарушение бикарбонатной проводимости канала *CFTR*. Канал *CFTR* осуществляет проведение не только ионов хлорида ( $\text{Cl}^-$ ), но и ионов бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ). Экспериментально показано, что бикарбонатная проводимость канала *CFTR* повышается посредством WNK1-SPAK-активации [28]. Полное нарушение функции *CFTR* как хлорного канала при «тяжелых» генетических вариантах приводит к клинической картине МВ. При таких генетических вариантах, как R74Q, R75Q, R117H, R170H, L967S, L997F, D1152H, S1235R, D1270N, проводящие свойства *CFTR* для хлоридов сохраняются. Однако наличие этих вариантов в молекуле *CFTR* нарушает активационный механизм WNK1-SPAK, что приводит к селективному нарушению функции *CFTR* как бикарбонатного канала. При этом поражаются органы, использующие, как полагают, *CFTR* для секреции бикарбоната, что повышает риск развития панкреатита [28].

Панкреатит острый, острый рецидивирующий или хронический ожидаем более всего у пациентов с сохранной функцией ПЖ, однако есть описание клинических случаев развития панкреатита у пациентов, изначально имевших панкреатическую эластазу >200 мкг/г, но было отмечено снижение ее показателей с течением времени. Поскольку наличие ацинарной ткани необходимо для возникновения панкреатита, симптоматический панкреатит не встречается

(или редко встречается) у пациентов с сохранной функцией ПЖ, но довольно часто встречается у пациентов с недостаточностью ПЖ. Наиболее вероятная причина возникновения панкреатита среди пациентов с PI заключается в том, что у этих пациентов присутствует остаточная ацинарная ткань ПЖ [29].

Утрата функции ПЖ, связанная с каждым генотипом *CFTR*, определялась на основании показателя распространенности панкреатической недостаточности (Pancreatic Insufficiency Prevalence/PIP). Система подсчета очков PIP классифицирует функциональную тяжесть патогенных вариантов гена *CFTR* [11].

Показатель PIP для каждого патогенного варианта *CFTR* – это отношение между общим количеством пациентов с тяжелой PI и количеством всех пациентов с фенотипом PI и PS с той же мутацией (гомозиготы по исследуемой мутации) или компаунд-гетерозиготы в комбинации с тяжелой мутацией 1-го или 2-го класса. При PIP  $\leq 0,25$  патогенный вариант должен быть отнесен к «мягким» ( $\leq 0,25$ ), при PIP  $> 0,25$  патогенный вариант расценивается как «тяжелый». Это значит, что для данной мутации 25% пациентов и более имеют тяжелую панкреатическую недостаточность. Эти данные внесены в таблицы Канадского консорциума по генетическим исследованиям при МВ [11, 30]. Таким образом, возможно рассчитать вероятность развития панкреатита при каждом генетическом варианте [31]. Появление терапии, поддерживающей *CFTR*, потенциально может сыграть в будущем роль в лечении панкреатита, связанного с мутацией *CFTR* [32].

Таким образом, риск развития панкреатита больше у пациентов с МВ – носителей «мягких» патогенных вариантов гена *CFTR*, однако в практике клиницисты встречаются с течением панкреатита с различными сочетаниями мутаций в генотипе пациента и различными фенотипическими проявлениями.

Приводим описание историй болезни детей с МВ, призванные показать длительность страдания, сложность диагностики и терапии панкреатита у пациентов с МВ.

### Клинический случай 1

**Мальчик 2009 г.р.** Ребенок с положительным неонатальным скринингом иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) 98 нг/мл (норма до 70), ретест – 50 нг/мл (норма до 40)), заподозрен диагноз МВ, подтвержден положительными потовыми пробами (Нанодакт – 76 ммоль и 83 ммоль/л), ДНК-диагностикой (в 2009 г. была выявлена мутация F508del в гетерозиготном состоянии (II класс мутаций гена *CFTR*), вторая мутация не известна).

#### За время наблюдения

На первом году жизни перенес псевдо-Барттер синдром с гипонатриемией, гипохлоремией и гипокалиемией. Респираторный синдром – обострения бронхолегочного процесса редкие, нетяжелые. Кишечный синдром с рождения – частый разжиженный стул. В копрологии нейтральный жир от +++ до отрицательного в серии анализов. Динамика микробиологического статуса – хронический рост *Staphylococcus aureus*, чувствительные к метициллину/оксациллину (MSSA), рецидивирующий рост *Pseudomonas aeruginosa* в период с 5 до 6 лет со стойкой эрадикацией с 7 до 10 лет. Новый высеv *P. aeruginosa* отмечен в возрасте 11 лет.

На рентгенограммах органов грудной клетки – умеренное вздутие легких, обеднение легочного рисунка, деформация легочного рисунка.

В возрасте 1 года физическое развитие соответствует 25-му перцентилю по весу и росту, в копрологии нейтрального жира нет, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) – увеличение размеров поджелудочной железы, ребенок получает большую дозу панкреатина (300000 Ед липазы в сутки), которая постепенно увеличивалась на первом году жизни в связи с некупируемым кишечным синдромом и отсутствием реакции на увеличение дозировки, стул сохранялся частым, разжиженным. С 3,5 лет беспокоят приступообразные боли в животе, ухудшение общего самочувствия. При анализе представленных выписок в течение 2 лет в биохимическом анализе крови постоянно выявляется повышение панкреатической амилазы и липазы, по данным УЗИ органов брюшной полости – увеличение поджелудочной железы, однако диагностического поиска и терапевтической коррекции не проводилось. В возрасте 5 лет ухудшение состояния в виде интенсивных болей в животе, тошноты, повторной рвоты, выявлено повышение амилазы до 810 Ед/мл (норма <31 Ед/л для возраста от 1 года до 10 лет), липазы – до 1695 Ед/мл (норма <31 Ед/л для возраста от 1 мес. до 13 лет). Ребенок был госпитализирован для обследования и лечения. По данным УЗИ органов брюшной полости – признаки холангита, увеличение размеров и повышение экзогенности паренхимы поджелудочной железы. Диастаза мочи повышена до 2483 Ед/л. При исследовании панкреатической эластазы стула в серии анализов было выявлено снижение до 50–80 мкг/г стула (норма более 200 мкг/г). Диагностировано обострение ХП. Динамика маркеров панкреатита представлена на рисунке.

Проводилась диетотерапия (ограничение пищевой нагрузки в первые сутки), инфузионная терапия, спазмолитическая (тримебутин 25 мг 3 раза в день), блокаторы секреции (синтетический аналог соматостатина октреотид 75 мг внутривенно капельно в течение 5 дней), ингибиторы протонной помпы (эзомепразол 20 мг/сутки), с положительным эффектом. При дополнительном обследовании была выявлена дисахаридазная недостаточность (непереносимость лактозы, сахарозы), подтвержденная лактозотолерантным тестом и провокационной пробой. Выписан с улучшением биохимических маркеров, нормализацией состояния. Учитывая наличие рецидивирующего повышения амилазы на фоне выявленного низкого уровня панкреатической эластазы-1, что свидетельствует об отсутствии субстрата для панкреатита, было решено повторить определение эластазы-1 кала и провести повторно генотипирование. Было проведено секвенирование гена *CFTR* с целью поиска второго патогенного варианта. Найден генетический вариант E92K (с.274G>A, р(Glu92Lys)), определяющий «мягкий» фенотип. При контрольном исследовании панкреатической эластазы-1 стула на фоне улучшения самочувствия и стабилизации состояния, нормализации биохимических маркеров получены нормальные значения панкреатической эластазы-1 стула (>500 мкг/г), в том числе и при повторных исследованиях. Учитывая данные ДНК-диагностики, клиническую картину течения ХП, нормальные показатели панкреатической эластазы-1, было принято решение

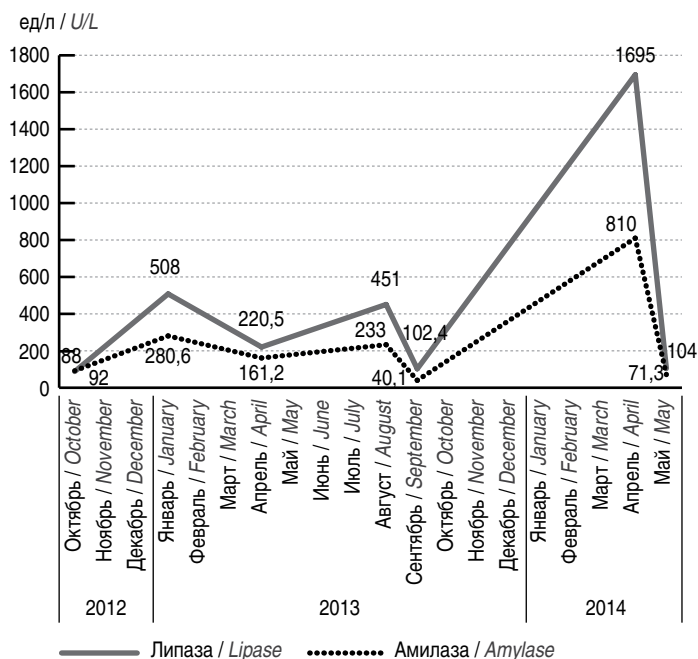


Рисунок. Динамика уровня панкреатической амилазы и липазы крови в течение полутора лет.

Figure. Dynamics of serum pancreatic amylase and lipase levels during 1.5 years

о постепенном снижении дозы панкреатина вплоть до полной отмены. На фоне отмены панкреатина не было отмечено ухудшения кишечного синдрома, увеличения количества нейтрального жира по данным копрологического исследования. Купировались боли в животе, улучшился аппетит, не было тошноты, начал прибавлять в весе.

В течение дальнейшего наблюдения обострения ХП отмечались еще дважды, в возрасте 6 и 7 лет, были не тяжелыми, не длительными, не потребовали госпитализации, терапия проводилась амбулаторно. После 7 лет рецидивов панкреатита отмечено не было. Физическое развитие нормализовалось.

В настоящее время ребенку 11 лет, вес – 45,6 кг (>90-го перцентиль), рост 153 см (75–90-й перцентиль). Ребенок получает базисную терапию МВ, панкреатические ферменты регулярно не получает, при обострении ХП рекомендована терапия: гиосцина бутилбромид 10 мг 3 раза в сутки, эзомепразол 20 мг/сутки, тримебутин 100 мг/сутки. В регулярных контрольных биохимических анализах крови повышения уровня амилазы, липазы не выявлено. Контроль панкреатической эластазы-1 ежегодно не выявляет снижения показателей <200 мкг/г стула.

Приведенный клинический пример описывает случай течения ХП у ребенка с сохраненной функцией поджелудочной железы, носителя «мягкого» патогенного варианта гена *CFTR*. Эпизоды снижения панкреатической эластазы совпадали с клиническими проявлениями обострения ХП. Бесконтрольное повышение дозы панкреатина и прием препарата в течение длительного времени, возможно, поддерживали течение и хронизацию панкреатита. РІР-показатель для генетических вариантов E92K не рассчитан ввиду малого количества наблюдений в мировой практике.

## Клинический случай 2

**Ребенок, 3 года**, с отрицательным неонатальным скринингом на МВ, в 6 мес. перенес пневмонию нижнедолевую правостороннюю, ателектаз S7, в 7 мес. повторно пневмония среднедолевая. В 7 мес. перенес синдром потери солей, рН 7,733, К 1,6 ммоль/л, Na 119 ммоль/л. Заподозрен МВ, проведено исследование гена *CFTR*, 30 наиболее частых патогенных вариантов выявлены не были. Панкреатическая эластаза-1 >500 мкг/г. В 9 мес. отмечался рецидив синдрома потери солей (К 2,6 ммоль/л, Na 113,0 ммоль/л, Cl 64 ммоль/л), беспокоила вялость, рвота, госпитализирован в хирургическое отделение, острая хирургическая патология исключена, переведен в педиатрическое отделение с диагнозом: Нарушение обмена веществ неуточненное. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта: гастроэзофагеальный рефлюкс. Последствия перинатального поражения центральной нервной системы. Синдром мышечной гипотонии. Консультирован нефрологом, диагноз – вторичная тубулопатия, назначен калия хлорид через рот с положительным эффектом.

Направлен в отделение МВ для обследования. Потовая проба на аппарате MACRODUCT: проводимость пота 70 ммоль/л (норма до 50 ммоль/л, пограничный результат 50–80 ммоль/л, положительный результат >80 ммоль/л) – потовая проба пограничная. Повторная потовая проба – проводимость пота 81 ммоль/л, потовая проба положительная. ДНК-диагностика на 30 наиболее частых мутаций в ФГБНУ «МГНЦ им. Н.П.Бочкова» – найдены патогенные варианты L138ins/W1282R, диагностирован МВ, преимущественно легочная форма, псевдо-Барттер синдром. Далее наблюдался в центре регулярно, получал базисную терапию МВ – ингаляции с дорназой альфа, ингаляции с гипертоническим

раствором, кинезитерапию, поливитамины, урсодезоксихолевую кислоту. Обострений бронхолегочного процесса не было, физическое развитие (вес и рост) по возрасту, индекс массы тела (ИМТ) 16,7 кг/м<sup>2</sup>, 75%, Z-score 0,16. Респираторный синдром в виде обострений бронхита редко, на фоне острых респираторных инфекций, госпитализации не требовалось, кишечного синдрома нет. В посевах мокроты рост золотистого стафилококка, MSSA. На рентгенограммах органов грудной клетки признаки бронхита. Панкреатическая эластаза ежегодно >500 мкг/г. В возрасте 3 лет отмечался эпизод разжиженного стула в течение 2 дней, купировался приемом полисорба, возбудитель не выявлен, однако при обследовании выявлено снижение панкреатической эластазы до 100 мкг/г, в биохимическом анализе крови – значительное повышение панкреатической амилазы и липазы, в анализе мочи – повышение диастазы мочи до 2000 Ед/л. Болей в животе, тошноты, рвоты, ухудшения стула не отмечалось, потребности в панкреатине на фоне снижения эластазы-1 стула не было. Единственная жалоба – отсутствие прибавки в весе. Получал терапию панкреатита, включая внутривенное введение ингибиторов протеолиза с положительным эффектом – снизились, но не нормализовались показатели амилазы, липазы, панкреатическая эластаза повысилась до нормы. Однако динамики по результатам анализов на фоне дальнейшей терапии, которая включала внутривенное введение фамотидина, октреотида, эзомепразола, применения панкреатина не было, за время наблюдения отмечалось повторное снижение панкреатической эластазы-1. Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 1.

При УЗИ органов брюшной полости – диффузные изменения ПЖ. Манитно-резонансная томография (МРТ) органов

Таблица 1. Динамика липазы, амилазы, диастазы, панкреатической эластазы-1 в течение года (клинический случай 2)  
Table 1. Dynamics of lipase, amylase, diastase, and pancreatic elastase-1 levels during the year (clinical case 2)

| Дата / Date | Вес, кг / Weight, kg | Липаза, Ед/л / Lipase, U/L | Амилаза, Ед/л / Amylase, U/L | Диастаза, Ед/л / Diastase, U/L | Панкреатическая эластаза-1, Ед/л / Pancreatic elastase-1, U/L | Терапия / Therapy                                                                                                      |
|-------------|----------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 09.09.2020  | 15,000               | 2000                       | 900                          | 2003                           | 101                                                           | Апротинин внутривенно. Панкреатин. Эзомепразол / Intravenous aprotinin. Pancreatin. Esomeprazole                       |
| 07.11.2020  |                      | 233                        | 138                          |                                | 356                                                           | Панкреатин. Эзомепразол / Pancreatin. Esomeprazole                                                                     |
| 07.12.2020  |                      | 365                        | 165                          |                                |                                                               | Панкреатин. Эзомепразол / Pancreatin. Esomeprazole                                                                     |
| 15.12.2021  |                      | 335                        | 163                          |                                |                                                               | Фамотидин внутривенно. Омепразол. Октреотид внутривенно / Intravenous famotidine. Omeprazole. Intravenous octreotide   |
| 21.12.2020  |                      | 395                        | 153                          |                                |                                                               | Панкреатин. Эзомепразол / Pancreatin. Esomeprazole                                                                     |
| 14.01.2021  | 15,200               | 365                        | 215                          | 2094                           |                                                               | Панкреатин отменен. Эзомепразол отменен / Pancreatin was discontinued. Esomeprazole was discontinued.                  |
| 27.01.2021  |                      | 610                        | 241                          |                                |                                                               |                                                                                                                        |
| 03.02.2021  | 16,000               | 1095                       | 421                          |                                | 121                                                           | Панкреатин. Гиосцина бутилбромид. Мебеверин. Эзомепразол / Pancreatin. Hyoscine butylbromide. Mebeverine. Esomeprazole |
| 09.04.2021  |                      | 288                        | 126                          |                                | 431                                                           | Панкреатин / Pancreatin                                                                                                |
| 06.06.2021  |                      |                            |                              |                                | 235                                                           | Панкреатин / Pancreatin                                                                                                |
| 13.07.2021  |                      |                            |                              |                                | 287                                                           | Панкреатин / Pancreatin                                                                                                |
| 13.09.2021  | 16,900               | 251                        | 206                          | 305                            | 320                                                           | Панкреатин / Pancreatin                                                                                                |

Таблица 2. Динамика некоторых клинико-лабораторных показателей (клинический случай 3)  
Table 2. Dynamics of some clinical and laboratory parameters (clinical case 2)

| Возраст / Age   | Панкреатическая эластаза, мкг/г стула (норма >200 мкг/г) / Fecal pancreatic elastase, µg per g feces (reference range >200 µg/g) | Липаза, Ед/л (норма до 31 Ед/л) / Lipase, U/L (reference range <31 U/L) | Амилаза, Ед/л (норма до 31 Ед/л) / Amylase, U/L (reference range <31 U/L) | Вес, рост, ИМТ, % / Z-score. (норма 50%) / Weight, height, BMI, % / Z-score. (reference range: 50%) | Терапия панкреатином / Therapy with pancreatin                   |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 1 мес. / month  | 288                                                                                                                              |                                                                         |                                                                           |                                                                                                     | Панкреатин – ухудшение состояния / Pancreatin caused aggravation |
| 2 мес. / months | 393                                                                                                                              |                                                                         |                                                                           |                                                                                                     |                                                                  |
| 9 мес. / months |                                                                                                                                  |                                                                         |                                                                           | 96/1,75; 99,8/2,9; 61/0,28                                                                          |                                                                  |
| 2 года / years  | 400                                                                                                                              |                                                                         |                                                                           | 98,8/2,25; NA/3,21; 77,8/0,77                                                                       | Панкреатин на жирную пищу / Pancreatin for fatty foods           |
| 3 года / years  | >500 дважды / twice                                                                                                              | 134                                                                     | 56                                                                        | 99/2,32; 98,8/2,26; 93,6/1,52                                                                       |                                                                  |
| 4 года / years  | >200 дважды / twice                                                                                                              | 134                                                                     | 92                                                                        | 94/1,57; 98,7/2,24; 68,1/0,47                                                                       |                                                                  |
| 5 лет / years   | 316                                                                                                                              |                                                                         |                                                                           | 87/1,12; 96/1,77; 46,6/0,09                                                                         |                                                                  |

брюшной полости – умеренная гепатомегалия, диффузные изменения ПЖ. Фиброзогастродуоденоскопия: антральный гастрит, реактивный дуоденит, лимфофолликулярная гиперплазия в луковице двенадцатиперстной кишки. Колоноскопия: катаральный ограниченный проктит, признаки долихосигмы.

Данное клиническое наблюдение описывает рецидивирующее течение острого панкреатита у ребенка с преимущественно легочной формой МВ по данным маркеров панкреатита (повышение липазы, панкреатической амилазы, диастазы мочи, снижение панкреатической эластазы-1 кала) при бессимптомном течении (отсутствие болевого синдрома, кишечных расстройств, симптомов общего недомогания), отсутствие кишечного синдрома (полифекалия, видимая стеаторея), несмотря на снижение панкреатической эластазы-1, отсутствие изменений ПЖ при применении методов визуализации. РІР-показатель для генетических вариантов L138ins и W1282R не рассчитан ввиду малого количества наблюдений. Обращает на себя внимание отсутствие нормализации показателей амилазы и липазы, несмотря на проводимую терапию, что, возможно, является неблагоприятным прогностическим признаком рецидива панкреатита.

### Клинический случай 3

**Ребенок, 5 лет**, наблюдается с диагнозом МВ, смешанная форма. E84.8 Генотип delF508/2143delT. Хронический гнойный обструктивный бронхит. Дыхательная недостаточность (ДН) – 0.

Микробиологический диагноз – хронический рост MSSA. Рецидивирующий рост *P. aeruginosa* в 2018–2020 гг., стойкая эрадикация с 07.2020. Гипоплазия желчного пузыря. Медикаментозная аллергия – сыпь на амоксилав, бронхоспазм на ингаляции брамитоба, токсикоаллергическая реакция на внутривенное введение фортума, амикацина.

Ребенок с положительным скринингом на МВ: ИТР 1 – 103 нг/мл (норма до 60 нг/мл), ретест – 72 нг/мл (норма до 40 нг/мл), потовая проба 107 ммоль/л, повторно – 112 ммоль/л, ДНК-диагностика – delF508/2143delT.

При попытке дать панкреатин на первом году жизни при введении прикорма отмечалось ухудшение стула (частый, разжижен, с примесью слизи), потеря веса, отказ от еды, при отмене – нормализация состояния.

По данным УЗИ органов брюшной полости выявлена гипоплазия желчного пузыря.

Панкреатическая эластаза-1 в течение всего периода наблюдения >200 мкг/г стула (норма). Динамика физического развития и лабораторных показателей представлена в табл. 2.

За время наблюдения обострения бронхолегочного процесса тяжелые, с ДН, десатурацией за счет бронхоспазма, требовали применения глюкокортикоидов, в связи с чем с пяти лет назначена терапия монтелукастом 5 мг, флютиказоном в ингаляциях с положительным эффектом. Стойкая эрадикация синегнойной палочки достигнута при ингаляционном применении левофлоксацина с чередованием с колистиметатом натрия в течение последних полутора лет. Получает терапию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) курсами эзомепразола. Отмечается хорошая прибавка в весе и росте, с превышением 1–2 сигмальных отклонений.

Данный клинический случай демонстрирует длительно сохраняющиеся нормальные показатели панкреатической эластазы-1 у ребенка с патогенными вариантами гена *CFTR* I и II класса в генотипе. Повышение панкреатической амилазы, липазы в 3–4 раза от нормы, возможно, является признаком рецидивирующего панкреатита при сохранной функции ПЖ у пациента с патогенными вариантами I и II класса гена *CFTR*. РІР для патогенного варианта 2143delT рассчитан и составляет 0,75 балла, что говорит о тяжелой панкреатической недостаточности в популяции, но 25% пациентов с данным вариантом в генотипе имеют нормальную функцию ПЖ. Отягчающими течение заболевания являются ГЭРБ, медикаментозная аллергия, гиперреактивность бронхов.

### Заключение

Поджелудочная железа является одним из основных органов, на который влияет дисфункция белка, регулирующего трансмембранную проводимость муковисцидоза. Панкреатит может быть симптомом МВ или расстройства, связанного с геном *CFTR* (CFTR-RD) [32].

Определение соответствующего фенотипа – «тяжелый» или «мягкий» – принято соотносить с сохранностью функции ПЖ.

Определенные генотипы *CFTR* в значительной степени связаны с панкреатитом [10, 11]. Пациенты с генотипами, ассоциированными с умеренными фенотипическими признаками МВ, имеют больший риск развития панкреатита, чем пациенты с генотипами, связанными с тяжелыми фенотипами. Риск развития панкреатита ожидается у 20% паци-

ентов с «мягкими» генотипами. Представленные клинические случаи демонстрируют сложность в определении степени панкреатической недостаточности, длительность страдания детей с рецидивирующими острыми и хроническими панкреатитами, сложность диагностики и интерпретации лабораторных показателей, проблемы в прогнозировании возможного возникновения и течения панкреатита при патогенных вариантах гена *CFTR*, которые не включены в таблицы Канадского консорциума по генетическим исследованиям и для которых не рассчитан показатель распространенности недостаточности ПЖ.

При наличии некоторых «мягких» патогенных вариантов гена *CFTR* в генотипе пациента возможно снижение панкреатической эластазы-1 с течением времени, поэтому требуется контроль данного показателя ежегодно. Пациентам с «мягкими» патогенными вариантами необходимо проводить в качестве рутинного обследования контроль панкреатической амилазы, липазы, диастазы, применять методы визуализации (МРТ) при клинических проявлениях панкреатитов или при снижении панкреатической эластазы [33]. Оправдано применение панкреатина при приеме жирной, обильной пищи. Возможно течение симптоматического панкреатита у пациентов с двумя «тяжелыми» вариантами в генотипе при наличии остаточной ацинарной ткани [34]. Всем пациентам с МВ требуется обязательная полная верификация генотипа как можно раньше, чтобы определить наличие «мягких» вариантов и планировать обследование и динамическое наблюдение пациентов. Пациенты с рецидивирующими панкреатитами должны быть обследованы на гетерозиготное носительство гена *CFTR* или верификацию МВ при наличии двух патогенных вариантов.

#### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».

#### Financial support

The work has been carried out within the framework of the government assignment to the Research Centre for Medical Genetics.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

#### Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

#### Литература / References

1. Капранов НИ, Каширская НЮ. Муковисцидоз. М.: «Медпрактика-М». 2014. / Kapranov NI, Kashirskaya NU. Cystic fibrosis. M.: "Medpraktika-M". 2014 (In Russian).

2. Dörk T, Macek M Jr, Mekus F, Tümmler B, Tzountzouris J, Casals T, et al. Characterization of a novel 21-kb deletion, CFTRdele2,3(21 kb), in the *CFTR* gene: a cystic fibrosis mutation of Slavic origin common in Central and East Europe. Hum Genet. 2000 Mar;106(3):259-68. DOI: 10.1007/s004390000246

3. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. Lancet Respir Med. 2016 Aug;4(8):e37-e38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6

4. Ahmed N, Corey M, Forstner G, Zielenski J, Tsui LC, Ellis L, et al. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. Gut. 2003 Aug;52(8):1159-64. DOI: 10.1136/gut.52.8.1159

5. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms H, Hodson M, et al; Investigators of the ERCF. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. Pediatr Pulmonol. 2001 Jan;31(1):1-12. DOI: 10.1002/1099-0496(200101)31:1<1::aid-ppul1000>3.0.co;2-t

6. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, Werlin SL, Taylor CJ, Semler J, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 Sep;41(3):273-85. DOI: 10.1097/01.mpg.0000178439.64675.8d

7. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros. 2008 May;7(3):179-96. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009

8. Литвинова ММ, Хафизов КФ, Сперанская АС, Мацвай АД, Никольская КА, Винокурова ЛВ, и др. Спектр мутаций гена *CFTR* у больных хроническим панкреатитом в России. Вопросы детской диетологии. 2020;18(3):5–18. / Litvinova MM, Khafizov KF, Speranskaya AS, Matsvay AD, Nikolskaya KA, Vinokurova LV, et al. Spectrum of *CFTR* gene mutations in patients with chronic pancreatitis in Russia. Vopr. det. dirol. (Pediatric Nutrition). 2020;18(3):5–18. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-3-5-18 (In Russian).

9. Schneider A, Larusch J, Sun X, Aloe A, Lamb J, Hawes R, et al. Combined bicarbonate conductance-impairing variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic fibrosis. Gastroenterology. 2011 Jan;140(1):162-71. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.045

10. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. Gastroenterology. 2002 Dec;123(6):1857-64. DOI: 10.1053/gast.2002.37042

11. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. Gastroenterology. 2011 Jan;140(1):153-61. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.046

12. Whitcomb DC. Genetic aspects of pancreatitis. Annu Rev Med. 2010;61:413-24. DOI: 10.1146/annurev.med.041608.121416

13. Литвинова ММ, Хафизов КФ, Шипулин ГА, Айгинин АА, Винокурова ЛВ, Никольская КА, и др. Генетические факторы развития хронического панкреатита. Вопросы практической педиатрии. 2018;13(3):29–40. / Litvinova MM, Khafizov KF, Shipulin GA, Ayginin AA, Vinokurova LV, Nikolskaya KA, 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 Russian).

14. Минина СН, Корниенко ЕА, Суспицын ЕН, Имянитов ЕН. Этиологическая структура, диагностические критерии и принципы лечения панкреатитов у детей. Вопросы детской диетологии. 2020;18(3):54–64. / Minina SN, Kornienko EA, Suspitsyn EN, Imyaninov EN. The etiological structure, diagnostic criteria and principles of treatment of pancreatitis in children. Vopr. det. dirol. (Pediatric Nutrition). 2020;18(3):54–64. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-3-54-64 (In Russian).

15. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Gut. 2003 May;52 Suppl 2(Suppl 2):ii31-41. DOI: 10.1136/gut.52.suppl\_2.ii31

16. Madácsy T, Pallagi P, Maleth J. Cystic Fibrosis of the Pancreas: The Role of CFTR Channel in the Regulation of Intracellular  $Ca^{2+}$  Signaling and Mitochondrial Function in the Exocrine Pancreas. Front Physiol. 2018 Dec 20;9:1585. DOI: 10.3389/fphys.2018.01585

17. Behrendorf N, Floetenmeyer M, Schwiening C, Thorn P. Protons released during pancreatic acinar cell secretion acidify the lumen and contribute to pancreatitis in mice. *Gastroenterology*. 2010 Nov;139(5):1711-20. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.051
18. Whitcomb DC. Value of genetic testing in the management of pancreatitis. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1710-7. DOI: 10.1136/gut.2003.015511
19. Pallagi P, Venglovecz V, Rakonczay Z Jr, Borka K, Korompay A, Oszvári B, et al. Trypsin reduces pancreatic ductal bicarbonate secretion by inhibiting CFTR Cl<sup>-</sup> channels and luminal anion exchangers. *Gastroenterology*. 2011 Dec;141(6):2228-2239.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.039
20. Whitcomb DC, Ermentrout GB. A mathematical model of the pancreatic duct cell generating high bicarbonate concentrations in pancreatic juice. *Pancreas*. 2004 Aug;29(2):e30-40. doi: 10.1097/00006676-200408000-00016
21. Audrezet MP, Dabricot A, Le Marechal C, Ferec C. Validation of high-resolution DNA melting analysis for mutation scanning of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *J Mol Diagn*. 2008 Sep;10(5):424-34. DOI: 10.2353/jmoldx.2008.080056
22. Alghisi F, Bella S, Lucidi V, Angioni A, Tomaiuolo AC, D'Apice MR, et al. Phenotypic variability in a family with pancreatitis and cystic fibrosis sharing common mild CFTR mutation: report on CFTR mutations and their phenotypic variability. *Pancreas*. 2009 Jan;38(1):109-10. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181671b9c
23. Chang YT, Chang MC, Su TC, Liang PC, Su YN, Kuo CH, et al. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem*. 2008 Jan;54(1):131-8. DOI: 10.1373/clinchem.2007.093492
24. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S86-102. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60014-3
25. Segal I, Yaakov Y, Adler SN, Blau H, Broide E, Santo M, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ion channel function testing in recurrent acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Aug;42(7):810-4. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318156617c
26. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S86-102. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60014-3
27. World Health Organization. Classification of cystic fibrosis and related disorders. *J Cyst Fibros*. 2002 Mar;1(1):5-8.
28. LaRusch J, Jung J, General IJ, Lewis MD, Park HW, Brand RE, et al; North American Pancreatitis Study Group. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. *PLoS Genet*. 2014 Jul 17;10(7):e1004376. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004376
29. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):e463-9. DOI: 10.1542/peds.2004-1764
30. Каширская НЮ, Горяинова АВ, Семькин СЮ, Петрова НВ, Хавкин АИ, Зинченко РА. Муковисцидоз-ассоциированный панкреатит: реализация гено-фенотипических связей в развитии острой и хронической патологии поджелудочной железы. *Вопросы детской диетологии*. 2020;18(3):65-74. / Kashirskaya NYu, Goryainova AV, Semykin SYu, Petrova NV, Khavkin AI, Zinchenko RA. Cystic fibrosis-associated pancreatitis: the implementation of genotype-phenotype correlation in the development of acute and chronic pancreatitis. *Vopr. det. dirol. (Pediatric Nutrition)*. 2020;18(3):65-74. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-3-65-74 (In Russian).
31. Terlizzi V, Tosco A, Tomaiuolo R, Sepe A, Amato N, Casale A, et al. Prediction of acute pancreatitis risk based on PIP score in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014 Sep;13(5):579-84. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.01.007
32. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros*. 2012 Sep;11(5):355-62. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.05.001
33. Вольнец ГВ, Никитин АВ, Скворцова ТА, Хавкин АИ. Нарушение структуры и функции печени при врожденных холестатических заболеваниях у детей раннего возраста. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(4):15-20. / Volynets GV, Nikitin AV, Skvortsova TA, Khavkin AI. Violation of the liver structure and function in congenital cholestatic diseases in the young. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2019;14(4):15-20. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-4-15-20 (In Russian).
34. Baldwin C, Zerofsky M, Sathe M, Troendle DM, Perito ER. Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis as Initial Manifestations of Cystic Fibrosis and Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Disorders. *Pancreas*. 2019 Aug;48(7):888-893. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001350

**Информация о соавторах:**

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра им. академика Н.П.Бочкова; руководитель центра муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области  
E-mail: elenafpk@mail.ru  
ORCID: 0000-0001-6395-0407

Николаева Евгения Доржиевна, научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра им. академика Н.П.Бочкова; врач-педиатр отделения муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области  
E-mail: eugenia786@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-9365-3048

Паснова Екатерина Витальевна, заведующая отделением муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области  
E-mail: repjeva.katerina@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-0317-0502

Фатхуллина Ирина Ринатовна, лаборант научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра им. академика Н.П.Бочкова; педиатр отделения муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области  
E-mail: irina\_hatmulina@mail.ru  
ORCID: 0000-0001-8005-5121

Одинаева Нурино Дзумаевна, доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области  
E-mail: nig05@mail.ru  
ORCID: 0000-0001-5214-8072

**Information about co-authors:**

Elena I. Kondratyeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics; Head of the cystic fibrosis center of the Scientific Research Clinical Institute of Childhood Ministry of Health of the Moscow region  
E-mail: elenafpk@mail.ru  
ORCID: 0000-0001-6395-0407

Evgenia D. Nikolaeva, MD, Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis Research Centre for Medical Genetics, Research Centre for Medical Genetics; pediatrician of the Department of Cystic Fibrosis of the Scientific Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region  
E-mail: eugenia786@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-9365-3048

Ekaterina V. Pasnova, Head of the Department of cystic fibrosis Scientific Research Clinical Institute of Childhood Ministry of Health of the Moscow region  
E-mail: repjeva.katerina@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-0317-0502

Irina R. Fatkhullina, laboratory assistant researcher Research Centre for Medical Genetics; pediatrician Scientific Research Clinical Institute of Childhood Ministry of Health of the Moscow region  
E-mail: irina\_hatmulina@mail.ru  
ORCID: 0000-0001-8005-5121

Nuriniso D. Odinaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the Scientific Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region  
E-mail: nig05@mail.ru  
ORCID: 0000-0001-5214-8072