

УДК 616-079.1+616.3+616.37-002+616.36-004.4

**Abstract****Mischuk V.G., Skoropad K.M.\****Ivano-Frankivsk national medical university,  
2, Galitska street, Ivano-Frankivsk, 76000, Ukraine***FEATURES OF METABOLIC DISORDERS AND DEGESTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS WITH LIVER CIROSIS OF ALCOHOL ETHIOLOGY (ORIGINAL RESEARCH)**

Alcohol abuse is the most common cause of chronic pancreatitis in Western countries, the disease is characterized by progressive damage of the pancreas which finally leads to a significant infringement of exo- and endocrine functions. In the pathogenesis of chronic pancreatitis distinguish direct toxic effects of alcohol and indirectly through pathologically modified digestive organs, including the liver. On the other hand, in alcoholic liver cirrhosis often develop metabolic failure and dysregulation of energy metabolism, metabolism of carbohydrates, aminoacids, serum protein and coagulation factors synthesis, ammonia neutralization, biosynthesis of lipids and lipoproteins, bile acids occurs.

**The purpose** of research was to study the state exocrine pancreatic function, protein synthetic function of the liver and trofologichnyy status in patients with chronic pancreatitis combined with alcoholic cirrhosis class A, B by Chald-Pugh.

It was examined 49 patients: 15 – with chronic alcoholic pancreatitis, 15 - with alcoholic cirrhosis class A, B by Chald-Pugh and 19 - with a combination of both diseases. Alcoholic etiology of diseases was based on medical history, previous medical records, including narcologists surveillance, questionnaires CAGE, MAST, scales Le Go. Anthropometric indicators scatological analysis, determining the activity of elastase and chymotrypsin in stool was carried out and the levels of total protein, prothrombin, cholinesterase were determined.

The study showed that the combination of these diseases occurred fairly significant disorder of exocrine pancreatic function that manifested as a diarrhea, flatulence, steatorrhea, a more pronounced decrease in activity of chymotrypsin and elastase in the faeces. In particular, the chymotrypsin activity in feces of patients suffering from combined alcoholic liver disease and chronic alcoholic pancreatitis was 3.9 times lower compared with those of healthy people and elastase level was 1.8 times lower. Also, the comorbidity caused significantly decreased levels of total protein, albumin, cholinesterase. Somatometric indicators (shoulder circumference, thickness of subcutaneous fat folds, body mass index) were also reduced the most, in cases of combined alcohol-induced cirrhosis and pancreatitis compared with isolated chronic pancreatitis and cirrhosis.

**Keywords:** chronic alcoholic pancreatitis, alcoholic liver cirrhosis, exocrine pancreatic function, trofological status.

**Corresponding author:** \*k.skoropad@gmail.com

**Резюме****Міщук В.Г.****Скоропад К.М.\****Івано-Франківський національний**медичний**університет**Галицька, 2, Івано-**Франківськ, 76000, Україна***ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ І НЕДОСТАТНОСТІ ТРАВЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ З ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ АЛКОГОЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ****(ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

Вивчено стан зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, білковосинтетичної функції печінки та трофологічний статус у хворих на хронічний алкогольний панкреатит у поєднанні з цирозом печінки класу А,В за Чальд-П'ю. Встановлено, що при поєднанні цих захворювань мали місце достовірно значимі розлади зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, які проявлялись проносами, метеоризмом, поліфекалією, стеатореєю, більш вираженим зниженням активності хімотрипсину та еластази в калі. Зокрема, активність хімотрипсину у фекаліях при поєднаному алкогольному ураженні печінки і підшлункової залози була у 3,9 рази нижчою, порівняно зі здоровими, а еластази – у 1,8 рази, в той час як при ізольованому алкогольному цирозі печінки та хронічному панкреатиту 1,5, 2,9 та 1,5 рази відповідно. Також при поєднаній патології більш значно знижувались рівні загального білка, альбумінів, холінестерази. Соматометричні показники (окружність плеча, товщина шкірної жирової складки, індекс маси тіла) теж найбільш виражено були зменшені при поєднаному алкогольному ураженні печінки та підшлункової залози, порівняно з ізольованим хронічним панкреатитом і цирозом печінки.

**Ключові слова:** хронічний алкогольний панкреатит, алкогольний цироз печінки, зовнішньосекреторна функція підшлункової залози, трофологічний статус.

**Резюме****Міщук В.Г.****Скоропад К.М.\****Івано-Франковський національний**медичний університет**ул. Галицька, 2, Івано-**Франковськ, 76000, Україна,***ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИЩЕВАРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ В СОЧЕТАНИИ С ЦИРОЗОМ ПЕЧЕНИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ****(ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Изучено состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы, белковосинтетической функции печени и трофологического статуса у больных хроническим алкогольным панкреатитом в сочетании с циррозом печени класса А, В за Чальд-Пью. Установлено, что при сочетании этих заболеваний имеет место достоверно значимые расстройства внешнесекреторной функции поджелудочной железы, которые проявлялись поносами, метеоризмом, полифекалией, стеатореей, более выраженным снижением активности химотрипсина и эластазы в кале. В частности, активность химотрипсина в фекалиях при сочетанном алкогольном поражении печени и поджелудочной железы была в 3,9 раза ниже по сравнению со здоровыми, а эластазы – в 1,8 раза, в то же время при изолированном алкогольном циррозе печени и хроническом панкреатите в 1,5; 2,9 и 1,5 раза соответственно. Также при сочетанной патологии в большей степени снижались уровни общего белка, альбуминов, холінестеразы. Соматометрические показатели (окружность плеча, толщина каждой жировой складки, индекс массы тела) также наиболее выражено были снижены при сочетанном алкогольном



поражених печени и поджелудочной железы по сравнению с изолированным хроническим панкреатитом и циррозом печени.

**Ключевые слова:** хронический алкогольный панкреатит, алкогольный цирроз печени, внешесекреторная функция поджелудочной железы, трофологический статус.

**Автор, відповідальний за листування:** \*k.skoropad@gmail.com

## Вступ

У міжнародній класифікації захворювань хронічний алкогольний панкреатит (ХАП) виділений в окрему рубрику – К.86.0, на основі епідеміологічних даних та своєрідної клінічної картини, обумовленою дією алкоголю. Зловживання алкоголем є найбільш частою причиною хронічного панкреатиту в західних країнах, а саме захворювання характеризується прогресуючим пошкодженням підшлункової залози (ПЗ), яке врешті рещт призводить до значного порушення екзо- та ендокринної її функцій [1].

Алкогольна інтоксикація також супроводжується системною дією на організм людини, тому в патогенезі ХАП виділяють прямий токсичний вплив алкоголю на розвиток захворювання, та опосередкований через патологічно змінені органи травлення, зокрема печінку [2].

З іншого боку, при алкогольному цирозі печінки (ЦП) нерідко розвивається метаболічна недостатність [3], оскільки гепатоцити при даному захворюванні недостатньо забезпечені необхідними субстанціями. Це зумовлено капіляризацією синусоїдів, втратою фенестр і відкладанням екстрацелюлярного матриксу, в результаті чого обмежується доступ компонентів крові до рецепторів та іонних каналів гепатоцитів. Також продукти непаренхіматозних клітин печінки, що утворюються в результаті некрозу і фіброзу, можуть впливати на обмін речовин в печінкових клітинах. Зміна метаболічних функцій печінки пов'язана, як зі зменшенням кількості, так і функцій окремих клітин, а також з порушенням біліарної секреції, розлади якої характерні і при ХАП та призводять до метаболічних порушень, серед яких регуляція енергетичного обміну речовин, метаболізм вуглеводів та амінокислот, синтез сироваткових протеїнів і факторів згортання крові, знешкодження аміаку, біосинтез ліпідів та ліпопротеїдів, жовчних кислот. При ЦП може знижуватись регуляція енергетичного обміну, метаболізм жирів, вуглеводів та протеїнів. Анорексія, нудота, блювота, діарея, що нерідко мають місце при ХАП, теж призводять до недостатнього надходження поживних речовин та сприяють метаболічним порушен-

ням. Особливо часто при ЦП відмічається недостатність білка, внаслідок порушення синтезу протеїнів та зменшується загальна кількість жирової тканини, що призводить до втрати маси тіла та розвинутої мускулатури. З іншого боку, із ступенем вираженості порушення функції печінки корелює потреба в кисні та енергетичний баланс, мобілізуються жири, починається прогресуючий розпад і зниження синтезу м'язових білків.

Фазовопродіючі вогнищеві, сегментарні або дифузні дегенеративні чи деструктивні зміни екзокринної тканини підшлункової залози, атрофія її залоз та заміна їх сполучною фіброзною тканиною, пошкодження в протоковій системі, що мають місце при хронічному алкогольному панкреатиті, проявляються різним ступенем порушення екзо- та ендокринної функцій [4]. У результаті зниження синтезу панкреатичних ферментів, розвиваються розлади травлення внаслідок мальдигестії, хоча такі класичні клінічні ознаки зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ, як стеато-, креаторея, поліфекалія і втрата маси тіла, на думку окремих авторів, з'являється, коли не функціонує значна частина її тканини [5].

Рецидивуюча або стійка активація імунної системи під впливом алкоголю, що викликає цитотоксичне ураження ацинарних клітин і гепатоцитів та утворення прозапальних цитокинів (трансформуючий фактор росту В, інтерлейкін-10, інші) ініціюють фіброз в ПЗ та печінці [6], що теж сприяє прогресуванню недостатності травлення. Одночасно алкоголь може бути причиною і гострого панкреатиту, його рецидивів і хронічного, а в ряді випадків під таким впливом формуються псевдокисти, що утруднюють відтік секрету ПЗ по її протоках і сприяють повторним атакам гострого на фоні зовнішньосекреторної недостатності [7]. Таким чином поєднане алкогольне ураження печінки та ПЗ, а також інших органів верхніх відділів травного тракту проявляється вторинною панкреатичною недостатністю, а її клінічними симптомами є біль в животі, зниження апетиту, нудота, вурчання, метеоризм та флатуленція, стеаторея. Діагнос-



тика вторинної панкреатичної недостатності може викликати значні труднощі через неспецифічність клінічних симптомів, незначні зміни показників функціональних та інструментальних методів дослідження [8]. З іншого боку в клінічній картині алкогольної хвороби печінки значну роль відіграють системні, поліорганні прояви хронічної алкогольної інтоксикації. При чому такі з них, як хронічний панкреатит із зовнішньо секреторною недостатністю призводить до мальабсорбції [9]. Адекватна функція травних залоз також необхідна для нормального перебігу метаболічних процесів в організмі людини, що забезпечується протеолітичними (трипсин, хімотрипсин, еластаза) та ліполітичними ферментами (панкреатична ліпаза, фосфоліпаза та інші).

Поодинокі дослідження, щодо активності протеолітичних ферментів, зокрема, трипсину та хімотрипсину у фекаліях, свідчать про достовірне зменшення їх активності у хворих на хронічний кальцифікуючий панкреатит та тенденцію до зниження при ЦП [10]. У той же час, J.S.Smith et al. [11] помірно зниження активності хімотрипсину в калі виявили у 33,3% пацієнтів на хронічні захворювання печінки, пов'язані з алкоголізмом. Недостатня протеолітична активність, яка забезпечується трьома ендопептидазами – трипсином, хімотрипсином і еластазою, що розщеплюють білки і поліпептиди, призводить до порушення метаболічних процесів в організмі, включаючи ріст і розвиток. O.Fedkiv et al. [12] в експериментальних дослідженнях показали, що наростання маси тіла молодих тварин достатньо тісно корелює з екзокринною функцією ПЗ.

У доступній літературі є поодинокі повідомлення про порушення трофологічного (нутритивного) статусу хворих на ХП та ролі панкреатичних ферментів у його виникненні [13, 14]. У той же час, при одночасному поєднаному ураженні печінки і підшлункової залози на фоні хронічної алкогольної інтоксикації, стан порушення зовнішньо секреторної функції підшлункової залози, синтетичної функції печінки та трофологічний статус цих хворих не вивчались.

Мета дослідження – вивчити стан зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, білковосинтетичної функції печінки та трофологічний статус у хворих на ХАП у поєднанні з алкогольним ЦП класу А,В за Чальд-П'ю.

**Матеріали і методи.** Обстежено 49 хворих, що хронічно вживали алкоголь (15 – на ХАП, 15

– на алкогольний ЦП класу А, В за Чальд-П'ю та 19 – з поєднанням обох захворювань). Алкогольне походження захворювань встановлювали на основі анамнезу, попередньої медичної документації, зокрема спостереження у лікарів-наркологів, опитувальників CAGE, MAST, шкали Le Go. З метою оцінки стану зовнішньосекреторної функції ПЗ в усіх обстежених визначали клінічні, копрологічні зміни, а також досліджували активність еластази та хімотрипсину в фекаліях з використанням наборів для визначення еластази в калі імуноферментним методом "ScheBo Biotech AG" (Німеччина), та активності хімотрипсину в калі спектрофотометричним методом з використанням наборів «Chymotrypsin Activity Immundiagnostik» (Німеччина). З клінічних ознак зовнішньосекреторної недостатності оцінювали частоту проносів, кількість фекальних мас, ознаки метеоризму. При копрологічному дослідженні калу визначали наявність аміло-, креато-, стеатореї. Також досліджували стан синтетичної функції печінки за рівнем альбуміну, протромбіну. Маркери оцінки харчування визначали за рекомендаціями А.А.Кишкун [15]. Серед антропометричних показників обчислювали індекс маси тіла, окружність плеча, товщину шкірно-жирових складок у стандартних точках. Серед лабораторних критеріїв оцінки трофологічного статусу визначали рівень загального білка і холінестерази з використанням наборів «Lachema». Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням програми Statistica 12,5, з вирахуванням t-критерія Стьюдента, критеріїв Фішера та Пірсона.

#### **Результати та їх обговорення.**

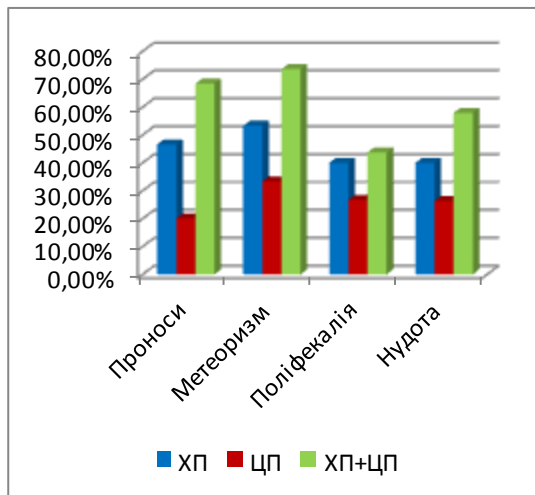
У хворих з поєднаним алкогольним ураженням ПЗ і печінки в клінічній картині переважали такі ознаки зовнішньосекреторної недостатності, як проноси та метеоризм (рис.1). Зокрема, проноси при поєднаній патології з одночасним ураженням ПЗ і печінки мали місце у 1,5 разів частіше, ніж при ізольованому ХП та у 3,4 разів – ніж при алкогольному ЦП. Про недостатньо ефективне травлення при поєднаному ураженні ПЗ і печінки також свідчить більш часте (у 1,4 рази) виникнення у них метеоризму у порівнянні з частотою даного симптому у хворих на ізольований ХАП. При розвитку поєднаної патології печінки і ПЗ частіше відмічали поліфекалія та нудота.

Результати копрологічного дослідження підтверджують наявність зовнішньосекреторної

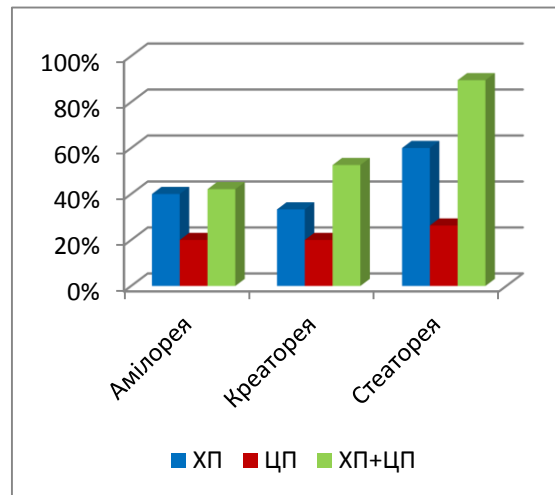


недостатності. Амілорею при ХП у поєднанні з ЦП діагностували майже з однаковою частотою, як при ізольованому ХП, так і при його поєднанні з ЦП. У той же час у хворих усіх трьох груп частіше мала місце стеаторея, що, вірогід-

но, зумовлено, як порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози так і зниженням холесекреції при алкогольному ЦП. (рис. 2)



**Рис. 1** Частота клінічних проявів зовнішньосекреторної недостатності у хворих з хронічною алкогольною інтоксикацією.

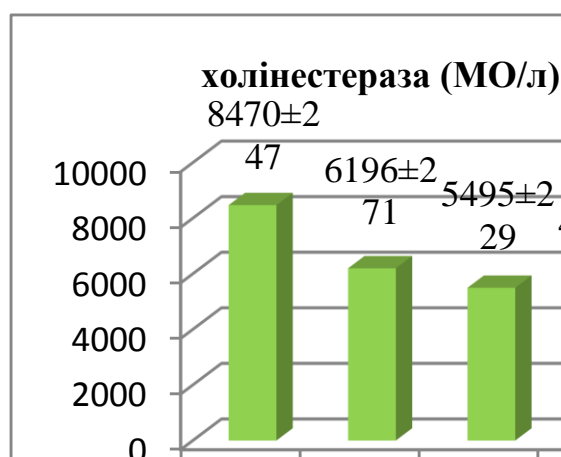


**Рис. 2** Частота проявів зовнішньосекреторної недостатності за результатами копрологічного дослідження.

Активність хімотрипсину в калі у хворих на ЦП була в 1,5 рази нижчою ( $9,89 \pm 1,43$  Од/г,  $p < 0,05$ ), ніж у здорових ( $15,01 \pm 0,44$  Од/г). При ХАП рівень хімотрипсину в калі знижувався у 2,9 рази (до  $5,25 \pm 0,36$  Од/г), а при поєднаному ураженні обох органів – у 3,9 рази (до  $3,82 \pm 0,33$  Од/л). Вміст еластази в калі хворих на ХАП рівнявся  $136,2 \pm 4,9$  мкг/г, а при його поєднанні з ЦП –  $131,2 \pm 5,0$  мкг/г ( $p < 0,05$ ). У хворих на алкогольний ЦП активність даного ферменту в калі становила  $160,3 \pm 4,6$  мкг/г (у здорових –  $241,2 \pm 10,7$  мкг/г). Помірна недостатність панкреатичної еластази в фекаліях, на думку А.В.Ягоди, О.В.Ушакової [16], може розглядатися, як один з показників високої гістологічної активності патологічного процесу в печінці. Наявність таких ознак, як регулярне вживання алкоголю на протязі декількох років, стеаторея, симптоми мальабсорбції та зниження рівня панкреатичної еластази в калі нижче 200 мкг/г свідчать про наявність ХП [17].

г/л. У білковому спектрі хворих з алкогольним ураженням печінки та підшлункової залози знижувалась кількість альбуміну до  $31,06 \pm 1,26$  г/л, не відрізняючись від показника у хворих на ізольований алкогольний ЦП ( $30,0 \pm 0,67$  г/л). У хворих на ХАП вміст альбуміну в сироватці крові становив  $34,9 \pm 1,2$  г/л ( $p < 0,05$ ), перевищуючи даний показник на 16,3% у хворих на ЦП та на 12,3% при його поєднанні з ЦП.

Порушення функції ПЗ посилюється з ростом важкості основних клініко-біохімічних синдромів ураження печінки. Зокрема, нами встановлено, що при поєднаному алкогольному ураженні ПЗ і печінки, рівень загального білка в сироватці крові знижувався до  $56,9 \pm 1,7$  г/л,  $p < 0,01$  (у здорових –  $75,2 \pm 1,8$  г/л), в той час як при алкогольному ЦП до –  $65,0 \pm 1,96$  г/л, а при ХАП рівнявся  $74,2 \pm 2,98$



**Рис. 3** Рівень сироваткової холінестерази у хворих з алкогольним ураження підшлункової залози і печінки.



Рівень сироваткової холінестерази, як маркера субклінічної білкової недостатності, був знижений в 1,36 рази ( $6196 \pm 277$  МО/л) при ХАП, у 1,54 – при ЦП та у 1,87 рази – при їх поєднанні (рис 3.). Зменшення рівня холін естерази може бути маркером порушення зовнішньо секреторної функції ПЗ та розвитку в ній фіброзу при ХАП [18]. Холінестераза в поєднанні із зниженням рівня преальбуміну та жовчних кислот також відображає характер запалення і фіброзу в печінці [19].

Результати оцінки соматометричних показників трофологічного статусу обстежених хворих показують, що середня окружність плеча була найнижчою у хворих з поєднаним алкогольним ураженням ПЗ і печінки і дорівнювала  $20,7 \pm 0,7$  см,  $p < 0,05$  (у здорових –  $32,6 \pm 0,5$  см). У хворих на ЦП класу А, В за Чальд-П'ю даний показник становив  $24,9 \pm 0,6$  см та у 1,3 разу перевищував аналогічний хворих з поєднаним ураженням печінки і ПЗ. При ізольованому ураженні ПЗ окружність плеча таких обстежених складала  $26,8 \pm 0,7$  см. Товщина шкірної жирової складки над тріцепсом була найменшою у хворих з поєднаним ураженням печінки і ПЗ алкоголем та становила  $7,4 \pm 0,4$  мм,  $p < 0,5$  (у здорових –  $13,5 \pm 0,3$  мм). У хворих на ХАП даний показник трофологічного статусу теж був зниженим у 1,3 рази ( $10,2 \pm 0,5$  мм) в порівнянні з величиною у здорових. У обстежених на алкогольний ЦП товщина жирової складки була більшою ( $8,4 \pm 0,3$  мм), ніж при його поєднанні з ХАП, але меншою, ніж у випадках самостійного ураження ПЗ. Зменшення індексу маси тіла до  $17,5 \pm 0,8$  відмічено при поєднаному алкогольному ураженні печінки і ПЗ та до  $19,2 \pm 0,4$  – при ХАП у

порівнянні із здоровими ( $22,9 \pm 0,2$ ). Оцінка взаємозв'язку між нутрітивним статусом пацієнтів і клінічним перебігом ХП є актуальною, а врахування змін індексу маси тіла в якості прогностичного фактора ризику дає змогу модифікувати терапевтичну тактику і сприяти підвищенню ефективності лікування хворих [20].

Поєднане алкогольне ураження печінки та ПЗ супроводжується більш вираженими змінами трофологічного статусу, що необхідно враховувати при виборі методів лікування. У хворих на ЦП алкогольної етіології зниження даного показника встановлено лише при його початковій стадії (клас А за Чальд-П'ю), в той час як при декомпенсованій (клас В) – індекс маси тіла, навпаки підвищувався ( $26,2 \pm 1,1$ ), що вірогідно зумовлено наявністю такого симптому як асцит.

Таким чином, як видно з проведених досліджень поєднане алкогольне ураження печінки і ПЗ у вигляді цирозу та ХАП характеризується більш глибокими змінами зовнішньо секреторної функції ПЗ, що проявляються проносами, поліфекалією, стеатореєю та зниженням активності хімотрипсишу і еластази в калі, суттєвішими порушеннями синтетичної функції печінки і трофологічного статусу. Оцінка взаємозв'язку між нутрітивним статусом і клінічним перебігом поєднаного алкогольного ураження ПЗ і печінки повинна враховуватись при виборі тактики лікування.

Перспективою подальших досліджень є апробація та обґрунтування ефективності методів лікування поєднаної алкогольної патології печінки і ПЗ.

#### References (список літератури)

1. Witt H, Aple MV, Keim V et al. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis and therapy. *Gastroenterology*. 2007; 132(4):1573-1577.
2. Moiseev VS. *Alkoholnaia bolezn, porazhenie vnutrennih organov* [Alcoholic disease, injury of the internal organs]. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2014. 480 p.
3. Buklis ER, Maevskaia MV, Ivashkin VT. [Liver cirrhosis: mechanisms of metabolic interruption and digestion failure, vicarious ferment therapy]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2007; 3:13-18.
4. Minushkin ON, Ardatskaia MD, Sergeev AV et al. [Study about contents of short-chain fatty acids of patients with chronic pancreatitis with pancreas exocrine insufficiency and without it]. *Rus. Med. J.* 2003; 6:35-37.
5. Perederij VG, Tkach SM, Parunian LM. [Advantages and disadvantages of different methods for assessing exocrine pancreatic insufficiency]. *Laboratorna diagnostyka*. 2002;4:3-7.
6. Whitcomb D. Mechanisms of disease advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis *Mat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol*. 2004;1:46-52.
7. Lopatkina TN. [Chronic pancreatitis: risk factors, prognosis and treatment]. *Klinicheskaia farmakologiya i terapiia*. 2005;14(5):21-23.
8. Shcherbakov PL. [Question about pancreatitis]. *Lechashchij vrach*. 2011;7:20-24.
9. Makhov VM. [Alcoholic liver disease and non-alcoholic liver disease - differences and similarities]. *Lechashchij vrach*. 2012;7:22-28.



10. Banwell JG, Leonard PJ and Rita MF Lobo. Measurement of trypsin and chymotrypsin activity in stools to detect chronic pancreatic disease. *Gut*. 1965;6(143):143-145.
11. Smith JS, Ediss I, Mullinger MA et al. Fecal chymotrypsin and trypsin determinations. *C.M.A. Journal*. 1971;April 17(104):691-697.
12. Fedkiv O, Rengman S, Westrom BR et al. Growth is dependent on the exocrine pancreas function in young weaners but not in growing-finishing pigs. *J. Physiol Pharmacol*. 2009;60(3):55-59.
13. Babinets LS, Kvasnitska OS, Migenko LM et al. [Trophologic disorders in chronic pancreatitis and factors of their occurrence]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2009;4:27-30.
14. Belmer SV, Mitina EV, Anastasevych NA et al. [Trophological status and pancreatic enzymes]. *Lechashchij vrach*. 2012;1:26-29.
15. Kishkun AA Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki [Guidance on laboratory diagnostic methods]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.;2007.800p.
16. Iagoda AV, Ushakova OV. [About indicators of pancreatic elastase in chronic viral liver diseases]. *Izvestiia vysshyh uchebnyh zavedenij. Severo-Kavkazskij region. Estestvennye nauki. Aktualnye problem gastroenterologii*. 2006; 90-91.
17. Rapoport SI, Maev IV, Kucheriavyi AJU et al. [Experience in estimation of efficiency enzyme replacement therapy with microencapsulated pancreatin in severe primary pancreatic insufficiency using 13C-breath test]. *Klinicheskaia meditsyna*. 2009;1:53-57.
18. Gubina AV, Lazebnyk LB, Trubitsyna IE, inventors. Sposob diagnostiki hronicheskogo pankreatita alkogolnoi etiologii [Chronic pancreatitis alcoholic etiology diagnostic way]. Russian patent, no. 2320997. Retrieved from: <http://www.findpatent.ru/patent/232/2320997.html>.
19. Sun Gui-zhen, Li Qin, Ming Fu-yuan. A study of the clinical value of prealbumin, cholinesterase and total bile acids in the diagnostic of patients with chronic hepatitis B. *Chin. J. Lab. Med*. 2004;27(8):509-510.
20. Maev IV, Kaziulin AN, Baranskaia EK. [Eating disorders as a causal factor in the development and worsening of pancreatitis]. *Farmateka*. 2011;12:38-45.

*(received 09.04.2015, published online 30.06.2015)*

*(отримано 09.04.2015, опубліковано 30.06.2015)*

