

Н.С. Гаврилина*^{1,2}, Л.Ю. Ильченко², Г.А. Седова¹,
И.Г. Федоров^{1,2}, И.Г. Никитин^{2,3}

¹ — ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

² — Кафедра госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

³ — Федеральное государственное автономное учреждение Лечебно-реабилитационный центр
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

КОРРЕКЦИЯ ТРОФОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

N.S. Gavrilina*^{1,2}, L.Yu. Ilchenko², G.A. Sedova¹, I.G. Fedorov^{1,2}, I.G. Nikitin^{1,3}

¹ — State Clinical hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia

² — 2nd Department of hospital therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ — Federal State Autonomous Institution «Centre of Medical Rehabilitation» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

CORRECTION OF MALNUTRITION IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

Резюме

Цель исследования: оценить частоту встречаемости трофологической недостаточности и эффективность ее коррекции при хроническом панкреатите. **Материалы и методы.** Обследовано 148 пациентов. Группу хронического алкогольного панкреатита составили 71 пациент, группу хронического обструктивного панкреатита — 77. Трофологический статус исследован по критериям В.М. Луфт. Исследованы лимфоциты, амилаза, липаза, общий белок, альбумин, диастаза мочи и фекальная эластаза-1 до и после терапии. Использованы две схемы: комбинированная терапия (мезим 10500 ЕД/сут, фармаконутриент (Эншур 2 200 мл/сут)) и высокодозовая ферментозаместительная терапия (креон 120000 ЕД/сут) на 10 недель. Высокодозовую ферментозаместительную терапию получали 62 пациента: 24 пациента с алкогольным панкреатитом и 38 — с обструктивным панкреатитом; комбинированную терапию — 86 пациентов: 47 и 39 соответственно. **Результаты.** Распространенность трофологической недостаточности у больных хроническим панкреатитом составила 92% (n=136). Лимфопения определялась у 44%, гипопроотеинемия — у 11,5%, гипоальбуминемия — у 54%. У 12 (8%) пациентов отсутствовала трофологическая недостаточность. У больных алкогольным панкреатитом трофологическая недостаточность более выражена (16 баллов и 18 баллов; p=0,0007). В группе алкогольного панкреатита: трофологическая недостаточность легкой степени — установлена у 44, средней — 20, тяжелой — 2, эйтрофия — у 6; в группе обструктивного панкреатита: легкая — 33, средняя — 37, тяжелая — 0, эйтрофия — у 6. После лечения в группе алкогольного панкреатита: трофологическая недостаточность средней степени — 7, легкой — 58, эйтрофия — у 7, в группе обструктивного панкреатита: трофологическая недостаточность средней степени — 37, легкой — 31, эйтрофия — у 8. **Выводы.** Трофологическая недостаточность — частый симптомокомплекс у больных хроническим панкреатитом. Тяжесть трофологической недостаточности выше при алкогольном панкреатите. У пациентов с алкогольным панкреатитом наиболее эффективной схемой коррекции трофологической недостаточности оказалась комбинированная терапия. При экзокринной недостаточности поджелудочной железы показано назначение высокодозовой ферментозаместительной терапии.

Ключевые слова: хронический панкреатит, трофологическая недостаточность, лимфоциты, альбумин, фекальная эластаза-1

Для цитирования: Гаврилина Н.С., Ильченко Л.Ю., Седова Г.А. и др. КОРРЕКЦИЯ ТРОФОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ. Архив внутренней медицины. 2019; 9(1): 70-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-70-80

Abstract

Aim: To estimate the frequency of occurrence malnutrition and efficacy its correction in chronic pancreatitis (CP). **Materials and methods:** 148 patients were examined. Group I included 71 people with chronic alcoholic pancreatitis (CAP); group II — 77 patients with chronic obstructive pancreatitis (COP). Trophological status (TS) was investigated by criteria of V.M. Luft. Lymphocytes, pancreatic amylase, lipase, total protein, albumin, urine diastase and faecal elastase-1 were investigated before and after treatment. Two treatment options were used: combination therapy

*Контакты/Contacts. E-mail: DcNatali@yandex.ru

(CT, (Mezym-forte 10500 USP/day and pharmaconutrient Ensure 2 200 ml/day)) and high-dose pancreatic enzyme replacement therapy ((HD PERT), Kreon 120000 USP/day) for 10 weeks. 62 patients received HD PERT: 24 patients with CAP and 38 patients with COP; CT — 86 patients: 47 and 39, respectively. **Results:** The prevalence of malnutrition in patients with CP was 92% (n=136). Lymphopenia was determined in 44%, hypoproteinemia-in 11,5%, hypoalbuminemia-in 54%. 12 (8%) patients did not have malnutrition. In the group CAP: mild malnutrition was established in 44, moderate — in 20, severe — 2, eutrophia — 6; in the group COP: mild malnutrition — in 33, moderate — in 37, severe — 0, eutrophia — 6. After treatment in the group CAP: malnutrition moderate — in 7, mild — 58, eutrophia — 7, in the COP: malnutrition moderate — 37, mild — 31, eutrophia — 8. **Conclusions:** Malnutrition is frequent symptom complex in patients with CP. The severity of malnutrition is more severe in CAP. The most effective treatment malnutrition was CT in patients with CAP. HD PERT is indicated to correct exocrine pancreatic insufficiency.

Key words: chronic pancreatitis, malnutrition, lymphocytes, albumin, fecal elastase-1

For citation: Gavrilina N.S., Ilchenko L.Yu., Sedova G.A. et al. CORRECTION OF MALNUTRITION IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(1): 70-80. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-70-80

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-70-80

CAP — chronic alcoholic pancreatitis, COP — chronic obstructive pancreatitis, ESPEN — Европейское общество клинического питания и метаболизма, ВД ФЗТ — высокодозовая ферментозаместительная терапия, ГПП — главный панкреатический проток, ЖП — желчный пузырь, ИМТ — индекс массы тела, КЖСТ — кожно-жировая складка над трицепсом, КТ — компьютерная томография, НЖТ — нежировая масса тела, ОМП — окружность мышц плеча, ОП — окружность плеча, ТС — трофологический статус, ТН — трофологическая недостаточность, УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ФЭ-1 — фекальная эластаза-1, ХАП — хронический алкогольный панкреатит, ХОП — хронический обструктивный панкреатит, ХП — хронический панкреатит, ЭН ПЖ — экзокринная недостаточность поджелудочной железы

Введение

В последнее время в лечении хронического панкреатита (ХП) все большее внимание уделяется оценке трофологического статуса (ТС) пациента и его коррекции. Трофологическая недостаточность (ТН) — это симптомокомплекс, развитие которого связано с недостаточным поступлением нутриентов или их усвоением, приводящее к изменению компонентного состава тела (снижение нежировой массы тела (НЖТ)), приводящее к ухудшению функционирования организма и течения заболевания [1]. Главным фактором развития ТН у больных ХП является экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭН ПЖ).

По данным авторов, доля пациентов с ХП, имеющих пониженную массу тела составляет от 8 до 39% [2-5], а потеря массы тела отмечается у 20%-49% пациентов с ХП [3, 6].

Лишь в 2015 г. Европейское общество клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) предложило критерии диагностики ТН [1]. Кроме того, в последнее время обсуждается проблема вторичной саркопении и смежных с ней состояний, а также дефициту определенных веществ, которые могут быть снижены при отсутствии похудения и нормальном индексе массы тела (ИМТ).

Для диагностики ТН используются не только антропометрические и лабораторные методы, но и специфические опросники («The Nutrition Risk Screening 2002» (NRS 2002) [7], «Malnutrition Universal Screening Tool» (MUST)) [8]. Эти тесты также рекомендованы ESPEN [9].

С внедрением в клиническую практику таких новых понятий как «саркопения», «саркопеническое ожирение» большее внимание уделяется инструментальным методам — биоимпедансметрии, ком-

пьютерной томографии (КТ), двухэнергетической рентгенологической абсорбиометрии, магнитно-резонансная томографии.

Результаты исследований оценки чувствительности антропометрических показателей, биохимических параметров крови (макро- и микроэлементы) взаимопротиворечивы. В первую очередь, это связано с отсутствием единого стандарта диагностики. Сегодня ясно, что оценка ТС должна быть комплексной и включать в себя не только ИМТ, но и показатели лабораторно-инструментальных методов диагностики.

Цель исследования: оценить частоту встречаемости ТН, степень ее выраженности и эффективность различных способов коррекции у пациентов с ХП различной этиологии.

Материалы и методы

Исследование проводилось в гастроэнтерологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы — ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ (главный врач — к.м.н. Саликов А.В.) на клинической базе кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения России — ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России (заведующий кафедрой — д.м.н., профессор Никитин И.Г.).

Протокол обследования и используемые опросники были утверждены локальным этическим комитетом

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и анализ их данных.

Проведено открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование.

Работа выполнялась в два этапа: 1 этап — обследование и лечение пациентов с ХП в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ ГKB им. В.М. Буянова ДЗМ, 2 этап — амбулаторный в консультативно-диагностическом отделении больницы.

Диагноз хронического панкреатита устанавливался на основании жалоб, анамнеза, клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования (наличие амилаземии, липаземии, диастазурии, ЭН ПЖ, данных ультразвукового исследования и компьютерной томографии).

В работе использованы две классификации ХП: этиологическая TIGAR-O и по стадиям ХП ABC.

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 лет до 83 лет с хроническим обструктивным / алкогольным панкреатитом, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и опубликование полученных результатов.

Критерии невключения пациентов в исследование: острые хирургические состояния; онкологические заболевания; наличие оперативных пособий на толстой кишке; заболевания кишечника, сопровождающиеся синдромом нарушенного всасывания; наличие заболеваний в стадии декомпенсации, требующие интенсивных мер и специального лечения; наркомания; ВИЧ-инфекция; лактация, беременность или неиспользование адекватных мер контрацепции женщинами детородного возраста; отсутствие письменного информированного согласия пациента.

Обследовано 148 (64,9%) пациентов: 68 (46%) женщин и 80 (54%) мужчин с хроническим панкреатитом. Возраст пациентов колебался от 22 до 82 лет, средний возраст составил $51,8 \pm 13,2$ года.

В ходе проведенного обследования больные были разделены на две группы по этиологическому признаку ХП. В I группу вошли 71 человек с хроническим алкогольным панкреатитом (ХАП), систематически употреблявшие алкоголь в токсичных дозах, с привычным пьянством или хроническим алкоголизмом в анамнезе. Под токсичной дозой принято употребление более 30 г этанола в сутки для мужчин, и более 20 г этанола в сутки — для женщин [10]. Группа пациентов с ХАП включала 57 (80,3%) мужчин и 14 женщин (19,7%), средний возраст которых составил $46,3 \pm 11,2$ лет.

Во II группу вошли 77 пациентов с хроническим обструктивным панкреатитом (ХОП). Из них: 29 (37,6%) мужчин и 48 (62,4%) женщин; средний возраст — $56,81 \pm 3$ лет.

Схема клинического исследования представлена на рисунке 1.

Нами проводилась сравнительная оценка эффективности двух схем терапии. Первая схема — комбинированная терапия ферментными препаратами (мезим 10500 ЕД/сут) и сипинговое питание (Эншур 2 — 200 мл/сут). Вторая схема — высокодозовая ферментозаместительная терапия (ВД ФЗТ), креон 120000 ЕД/сут. при сохранении сбалансированного по жирам питания.

Помимо этих препаратов, пациенты получали спазмолитик (папаверин 40 мг 3 раза в день) и антисекреторную терапию (омез 20 мг — 2 раза в день).

В нашей работе использована классификация ТН, предложенная В.М. Луфтом (таблица № 1) [19].

Клинический анализ крови проводился на автоматизированной системе «Celltac MEK-6318K» (Япония); биохимическое исследование сыворотки крови — на многофункциональном биохимическом анализаторе «Metrolab 2300» (США) с применением соответствующих реактивов. Всем пациентам определяли следующие показатели в сыворотке крови: аланиновая трансаминаза, аспарагиновая трансаминаза, амилаза, общий белок и его фракции с подсчетом абсолютного количества.

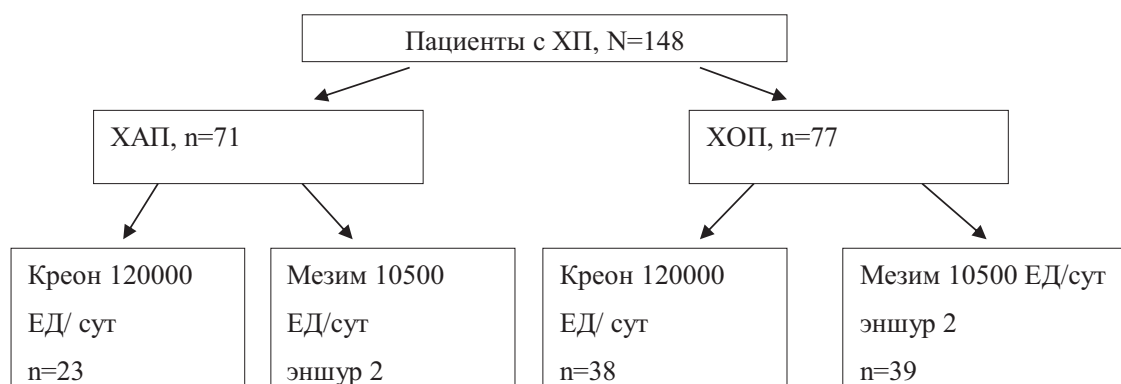


Рисунок 1. Схема клинического исследования
Figure 1. The design of clinical study

Таблица 1. Критерии диагностики трофологического статуса (ад. по В.М. Луфт) [11].
Table 1. Criteria for diagnosis of malnutrition (ad. to V. M. Luft) [11].

Критерий/ Criteria	Нормальные значения/ Reference Ranges	Недостаточность питания/ Malnutrition		
		Легкая/ Mild	Средняя/ Moderate	Тяжелая/ Severe
Баллы/ Point	3	2	1	0
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² :				
– 18 — 25 лет (years)	23 — 18,5	18,5 — 17	16,9 — 15	<15
– > 25 лет (years)	26 — 19	19 — 17,5	17,5 — 15,5	<15,5
ОП, см / Mid-arm circumference, cm:				
– женщины / women	29 — 26	26 — 23	23 — 20	<20
– мужчины / men	28 — 25	25 — 22,5	22,5 — 19,5	<19,5
КЖСТ, мм / Triceps skinfold thickness, mm:				
– мужчины / men	10,5 — 9,5	9,5 — 8,4	8,4 — 7,4	<7,4
– женщины / women	14,5 — 13	13 — 11,6	11,6 — 10,1	<10,1
ОМП, см / Mid-arm muscle circumference, cm:				
– мужчины / men	25,7-23	23-20,4	20,4-17,5	<17,5
– женщины / women	23-21	21-18,5	18,5-16,5	<16,5
Общий белок, г/л/Total protein, g/L	≤ 65	64,9-55	54,9-45	≤ 44
Альбумин, г/л / Albumin, g/L	>35	34,9 — 30	29,9 — 25	≤ 24
Лимфоциты, 10 ³ /мкл/Lymphocytes, 10 ³ /uL	>1,8	1,8-1,5	1,4-0,9	< 0,9
Сумма баллов /Total points	21	20-15	14-9	< 9

Примечание/Notes: ОМП = ОП — (0,314 x КЖСТ)/Mid-arm muscle circumference = Mid-arm circumference — (0,314 x Triceps skinfold thickness)

Определение активности липазы крови и фекальной эластазы-1 (ФЭ-1) выполнялось в лабораториях «АрхиМед» и «НАКФФ». Определение ФЭ-1 осуществлялось при помощи ИФА-набора (ScheVo Biotech, Германия).

Для оценки ЭН ПЖ использовали уровни содержания ФЭ-1, рекомендованные производителем:

- от 200 до 500 и более мкг/г кала — нормальная внешнесекреторная функция ПЖ;
- от 100 до 200 мкг/г кала — ЭН средней и легкой степени;
- менее 100 мкг/г кала — ЭН тяжелой степени.

Инструментальное обследование включало: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и по показаниям КТ

Статистический анализ данных выполнен с помощью программ Excel 10.0 и Statistica 13.0. Для каждой серии результатов вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD); для показателей с неправильным распределением — медиану (ME), 25% и 75% квартили (H и L). Нормальность распределения показателей оценивалась по критерию Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

Для сравнения средних величин использовали t-критерий Стьюдента (для показателей с нормальным распределением). Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся тест Манна-Уитни, при сравнении 4х групп — непараметрический критерий множественных сравнений (критерий Круаскала-Уоллиса).

Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводилось с использованием теста χ^2 Пирсона.

Для выявления различий зависимых выборок применялся параметрический критерий Уилкоксона для количественных показателей, для качественных показателей — Q критерий Кохрана.

Для оценки корреляции использован корреляционный анализ Спирмена.

Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты и обсуждение

На основании комплексного обследования 148 пациентов был проведен анализ основных клинических проявлений ХП различной этиологии.

Анализ гендерных характеристик установил: пациенты в группе ХАП были моложе пациентов с ХОП (46,3 ±11,2 г. и 56,8 ±13 лет) и отличались по половому признаку ($p=0,000000$). В группе ХАП преобладали мужчины, в группе — ХОП — женщины. Это наблюдение согласуется с результатами других исследователей [12].

При анализе жалоб пациентов выделены следующие синдромы: болевой, диспепсический, астенический (таблица 2).

Болевой синдром — самый распространенный у пациентов с ХП [13]. В нашем исследовании на боли в животе жаловались 106 (71,6%) пациентов; при ХОП боли в животе беспокоили значительно чаще. Однако по данным I.E. Demir и соавт., болевой синдром более выражен у лиц с ХАП [14]. По данным других авторов, пациенты отмечают интенсивные

Таблица 2. Клиническая картина хронического панкреатита различной этиологии
Table 2. Symptoms of chronic alcoholic and obstructive pancreatitis

Жалобы/ Complaints	ХАП / CAP, n=71		ХОП / COP, n=77		P	Критерий/ Statistic test
	абс.	%	абс.	%		
Боли в животе /Stomachache:	38	53,5	68	88,3	0,000003	χ-квадрат Пирсона Pearson's chi-squared test
интенсивные /acute pain	5	3,4	12	8,1	0,000027	
умеренные /moderate	7	4,7	19	12,8		
ноющие /dull pain	26	17,6	37	25		
Тошнота /Nausea	27	18,3	29	19,6	0,96	χ-квадрат Пирсона
Вздутие живота /Bloating	7	4,7	28	19	0,00015	χ-квадрат Пирсона
Похудение /Weight loss	13	8,8	14	9,5	0,98	χ-квадрат Пирсона
Слабость /Asthenia	52	35	39	26	0,004	χ-квадрат Пирсона

боли в животе в 50% случаях, а 15% пациентов имеют безболевою форму ХП. [13]. Это различие может быть обусловлено поздней стадией ХП с развитием атрофии паренхимы ПЖ и осложнений, а также наличием токсической энцефалопатии, снижением критики к тяжести своего состояния, поздней обращаемостью за медицинской помощью.

Женщины чаще описывали жалобы на боли в животе, чем мужчины ($p < 0,01$).

У 54 (51%) пациентов боль локализовалась в эпигастриальной области, у 11 (10,4%) больных — в эпигастрии и левом подреберье, у 6 (8,5%) — в правом подреберье и др.

Жалобы на нарушения стула предьявляли 46 (31,4%) пациентов, из них 37 (80%) — с ХОП и 9 (20%) — с ХАП. У 17 (37%) больных — многократный стул с жирным блеском, у 14 (31%) — диарея, у 8 (17%) — чередование диареи и запоров, у 7 (15%) — только запоры.

По данным исследования, выполненного М. Holst и соавторами, признаки ТН были выявлены в 28% случаев (снижение жировой и мышечной массы, уменьшение силы рукопожатия). При этом у 20% больных, строго соблюдающих рацион питания с низким содержанием жира и имеющих ИМТ < 20 кг/м², было обнаружено увеличение энергозатрат покоя [15].

В нашем исследовании распространенность ТН у больных с ХП составила 92%, ИМТ ≤ 19 кг/м² отмечен лишь у 15,5%.

По данным Европейских клинических рекомендаций, жалобы на потерю веса предьявляют 20-49% пациентов [16]. По мнению экспертов, уровень потери массы тела за последние 6 месяцев является более существенным клиническим маркером недостаточности питания, чем ИМТ [17].

Астенический синдром (слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности) выявлен у 91 (61,5%) пациентов. Пациенты с ХАП достоверно чаще предьявляли жалобы на слабость (52 (73,2%) против 39 (50,6%), $p=0,004$). Вероятно, астенический синдром может являться ранним предиктором развития ТН, дефицита макро- и микроэлементов [18].

ME длительности заболевания в общей выборке составила 2 года (L — 1 год, H — 5 лет). Статистически достоверно у пациентов с ХАП анамнез заболевания был короче, ME — 2 года (L — 0,5 года, H — 4 года). В группе ХОП ME времени болезни — 3 года (L — 1 год, H — 7 лет). У 32 (21,6%) пациентов в анамнезе имелось перенесенное оперативное вмешательство на ПЖ. Кроме того, у 29% пациентов с ХОП выполнена холецистэктомия в анамнезе. У 34 (23%) пациентов диагностированы нарушения углеводного обмена. Из них: 26 (76,6%) пациентов с сахарным диабетом 2 типа, 4 (11,7%) — сахарный диабет 1 типа и 4 (11,7%) — с нарушением толерантности к углеводам. При поступлении в стационар состояние пациентов расценивалось как удовлетворительное у 45 (30,4%), средней степени тяжести — 99 (66,9%), тяжелое — у 4 (2,7%).

Медиана ИМТ составила 24 кг/м² (L — 20,7 кг/м², H — 26 кг/м²). Достоверной разницы ME ИМТ в группах и по половому признаку различий не выявлено. Нормальный вес (ИМТ 19-25 кг/м²) определялся у 82 (55,4%) пациентов, повышенное питание (ИМТ 25-29,9 кг/м²) — у 24 (16,2%). ТН по оценке ИМТ была диагностирована у 23 (15,5%) пациентов, ожирение — у 17 (11,5%). Распределение значений ИМТ представлено в таблице 3.

Использование лишь ИМТ для оценки ТС является спорным в связи с отсутствием стандарта диагностики ТН. ИМТ не учитывает предварительного состояния пациента и снижения объема мышечной ткани, основных показателей обмена [19]. Кроме того, у пациента ТН может быть и с нормальным, и даже с повышенным ИМТ [20, 21].

При помощи сантиметровой ленты измеряли ОП на уровне бицепса. ME ОП составила 25 см (L — 24 см, H — 26 см); $p > 0,05$. Нормальные размеры ОП (3 балла) были отмечены у 72 (49%) пациентов: в группе ХОП в 1,5 раза чаще (44 (30%) против 28 (19%) соответственно). У 53 (36%) пациентов выявлено легкое уменьшение ОП (2 балла); $p > 0,05$. Среднетяжелое снижение ОП зафиксированы у 23 (15%): у 18 (12%) — с ХАП и у 5 (3%) — с ХОП соответственно; $p=0,004$. ME баллов ОП для ХОП составила 3 балла, для ХАП — 2 балла ($p=0,01$).

Таблица 3. Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по ИМТ
Table 3. The distribution of patients with chronic pancreatitis by BMI

Значение ИМТ / BMI	ХАП, n=71 САР, n=71	ХОП, n=77 СОП, n=77
Норма (ИМТ 19-25 кг/м ²) / Eutrophia (BMI 19-25 kg/m ²)	44	38
Повышенное питание (ИМТ 25-30 кг/м ²) / Overweight (BMI 25-29 kg/m ²)	9	15
Легкая ТН (ИМТ 17,5-19 кг/м ²) / Mild malnutrition (BMI 17,5-19 kg/m ²)	9	8
Средняя ТН (ИМТ 15,5-17,5 кг/м ²) / Moderate malnutrition (BMI 15,5-17,5 kg/m ²)	2	3
Тяжелая ТН (≤15,5 кг/м ²) / Severe malnutrition (BMI ≤15,5 kg/m ²)	-	1
Ожирение 1 ст. (ИМТ 30-35 кг/м ²) / Obesity I (BMI 30-35 kg/m ²)	5	4
Ожирение 2 ст. (ИМТ 35-40 кг/м ²) / Obesity II (BMI 35-40 kg/m ²)	-	7
Ожирение 3 ст. (ИМТ ≥40 кг/м ²) / Obesity III (BMI ≥40 kg/m ²)	-	1

По толщине КЖСТ ХАП и ХОП существенно отличались ($p=0,000005$). ME КЖСТ в группе ХАП составила 10 мм (L — 10 мм, Н — 12 мм), в группе ХОП — 12 мм (L- 10 мм, Н — 13 мм). КЖСТ соответствовала нормальным значениям у 86 (58,5%) пациентов. КЖСТ, которая соответствовала легкой степени ТН, отмечена у 44 (30%), средней ТН — у 10 (6,8%), тяжелой ТН — у 7 (4,7%); $p > 0,05$.

По формуле вычисляли ОМП; $p > 0,05$. ME составила 21,8 (L — 20,2, Н — 22,5). Нормальные значения ОМП диагностированы у 54 (36,6%). Уменьшение ОМП легкой степени определялась у 63 (42,7%), средней степени — у 22 (14,7%), тяжелой степени — у 9 (6%).

При пальпации живота болезненность отмечена у 106 (71,6%) человек. Болезненность живота при пальпации у больных ХОП отмечалась в 1,5 раза чаще. У 52 (49%) пациентов отмечена болезненность в эпигастальной области, у 17 (16%) — в эпигастрии и левом подреберье, у 15 (14%) — в правом подреберье и эпигастрии и др.

У 39 (26,3%) пациентов с ХАП при пальпации выявлена гепатомегалия, спленомегалия — у 7 пациентов, что обусловлено наличием сопутствующей патологии со стороны печени.

Перкуторно свободная жидкость в брюшной полости определялась у 19 (12,8%) больных, из них: 17 пациентов с ХАП; $p=0,0002$.

Всем пациентам проводилось лабораторное обследование по утвержденному протоколу.

При оценке общего анализа крови анемия (снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л) была диагно-

стирована у 33 (22,3 %) пациентов с ХП. У пациентов с ХАП анемия встречалась 2 раза чаще ($p=0,005$), что может быть обусловлено хронической алкогольной интоксикацией с системными проявлениями, скудным питанием, наличием патологии со стороны печени.

При корреляционном анализе выявлена положительная взаимосвязь между уровнем гемоглобина и окружностью плеча ($r=0,31$). В группе ХОП отмечены положительная взаимосвязь между ИМТ и количеством гемоглобина ($r=0,31$) и эритроцитов ($r=0,37$) соответственно.

Лимфопения обнаружена у 66 (44,6%) больных, что могло быть обусловлено развитием синдрома ТН, иммунодепрессией на фоне хронической алкогольной интоксикации.

С целью выявления нарушения процесса пищеварения проводилось копрологическое исследование. Неоформленный стул наблюдался у 109 (73,6%) пациентов. ME pH кала составила 6. Креаторея была диагностирована у 47 (31%). Умеренное или выраженное количество жирных кислот определялось у 18 (8,2%) пациентов. Стеаторея нейтральный жир — у 35 (23%), амилорея — у 50 (33%), непереваренная клетчатка — у 32 (21,6%), лейкоциты — у 26 (24%), йодофильная флора — у 110 (74,3%). Дрожжевые грибы при микроскопии выявлены у 17 (11,5%) больных. Однако по вышеуказанным показателям сравниваемые группы статистически не различались.

Активность панкреатических ферментов в группах отражена в таблице 4.

Таблица 4. Лабораторные показатели пациентов с хроническим панкреатитом
Table 4. Laboratory findings of patients with chronic pancreatitis

Показатели, референсные значения/ Laboratory tests, reference ranges	ME ХАП (САР), n=71	ME ХОП (СОП), n=77	p^*
Амилаза/Amylase (25-115 Ед/л)	100	115	0,9
Липаза/Lipase (13-45 Ед/л)	43	35,7	0,005
Общий белок/Total protein (65-85 г/л)	70	70	0,7
Альбумин/Albumen (33,3-57,1 г/л)	36	35	0,01
Диастаза мочи/Urine diastase (0-1000 Ед/л)	1250	526	0,005

Примечание/Note: * — использован критерий Манн-Уитни/Mann-Whitney U-test

Всем пациентам определяли уровень общего белка: гипопроотеинемия — у 17 (11,5%); $p > 0,05$. По данным исследований, гипопроотеинемия у пациентов с ХП и ЭН ПЖ является редкой находкой [22], что также совпадает с данными нашего исследования. А распространенность гипоальбуминемии у пациентов с ХП является более высокой. У пациентов с ЭН ПЖ гипоальбуминемия диагностируется у 39% пациентов, и без ЭН ПЖ — у 16% [22, 23, 24].

В нашем исследовании гипоальбуминемия определялась чаще, что, вероятно, обусловлено патологией печени. У 80 (54%) пациентов отмечена гипоальбуминемия.

Определение уровня ФЭ-1 проводилось всем пациентам ($p > 0,05$). У 47 (31,7%) пациентов установлена экзокринная недостаточность: легкой степени ($n=25$) и тяжелой степени ($n=22$).

В нашем исследовании у 101 (68,3%) больного отмечены нормальные значения ФЭ-1, что, возможно, связано с более коротким анамнезом ХП, так как для развития отчетливого снижения внешней секреции ПЖ, как правило, необходимо длительное время [25, 26]. Кроме того, определение ФЭ-1 является низкочувствительным тестом.

Всем пациентам проводилось УЗИ ОБП. Деформация желчного пузыря (ЖП) выявлена у 55 (37,2%) пациентов, полипы ЖП — у 5 (3,4%), конкременты в ЖП — у 17 (22%) с ХОП, билиарный сладж — у 24 (16,2%), отсутствовал ЖП — у 22 (29%).

Увеличение размеров головки ПЖ установлено у 66 (44,6%): 40 пациентов — с ХАП и у 22 пациента — с ХОП. Дилатация главного панкреатического протока (ГПП) выявлена у 14 (9,5%) пациентов, конкременты в ГПП — у 5 (3,4%) пациентов. Кисты ПЖ визуализировались у 13 (8,8%) пациентов: в хвосте ПЖ — у 5, в головке — у 4, в головке и теле ПЖ — у 2, диффузные — у 2. Кальцинаты ПЖ диагности-

ровались у 18 (12,2%): диффузные — у 9, в головке ПЖ — у 9; $p > 0,05$.

При подозрении на очаговое поражение ПЖ было выполнено КТ брюшной полости с контрастированием 35 (23,6%) пациентам. В ходе исследования у 14 пациентов изменений не выявлено, кальцифицирующий ХП обнаружен у 8, кисты ПЖ — у 10, сочетание кист ПЖ и кальцинатов — у 3.

На основании клинической картины и данных лабораторно-инструментального обследования определяли стадию ХП. За основу использовали классификацию ABC M. Buchler [27]. Распределение пациентов по стадиям ХП представлено на рисунке 2.

На основании вышеизложенных критериев определяли наличие ТН: легкая степень установлена у 108 (73%) пациентов, средняя степень — у 26 (17,6%), тяжелая степень — у 2 (1,4%) пациентов. Лишь у 12 (8%) пациентов отсутствовала ТН.

ME баллов ТН существенно отличались в группах. ME ТН в группе ХАП составила 16 баллов (L — 14 баллов, H — 18 баллов), ME ТН в группе ХОП — 18 баллов (L — 16 баллов, H — 19 баллов); $p=0,0007$. По данным других исследователей, сочетание абдоминальной боли и ТН представляет собой наиболее распространенный симптомокомплекс, который требует более длительного лечения и нередко госпитализации в сравнении с пациентами без ЭН ПЖ [28, 29]. В нашем исследовании сочетание болевого синдрома и ТН отмечено у 96, а сочетание болевого синдрома и ЭН ПЖ — у 34; $p > 0,05$.

С целью коррекции ТН в течение 10 недель пациенты с ХП получали комбинированную терапию и ВД ФЗТ.

Основанием для применения Энсура 2 явились Пан-Европейские рекомендации 2017 г., рассматривающие целесообразность назначения дополнительного перорального питания пациентам с ХП [16].

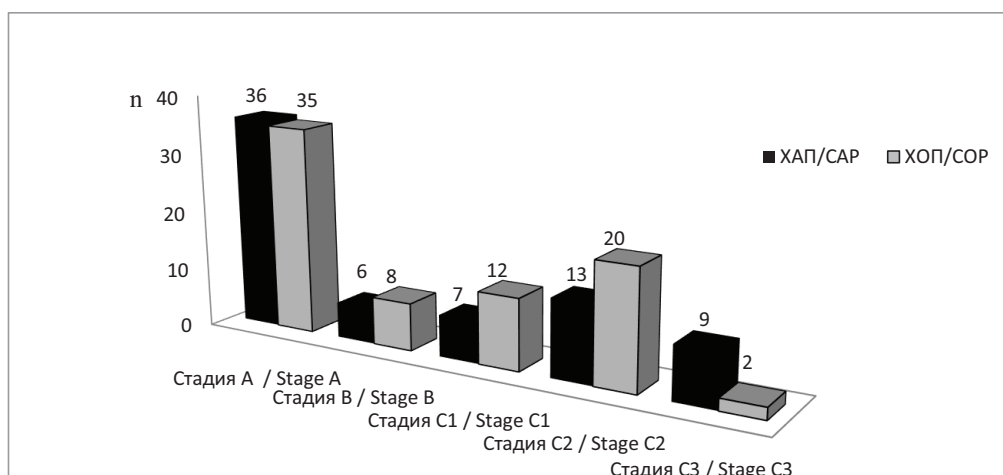


Рисунок 2. Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по стадии заболевания (по M. Buchler, 2009 [27]).
Figure 2. The distribution of patients with chronic pancreatitis by stage of the disease (ad. to M. Buchler [27]).

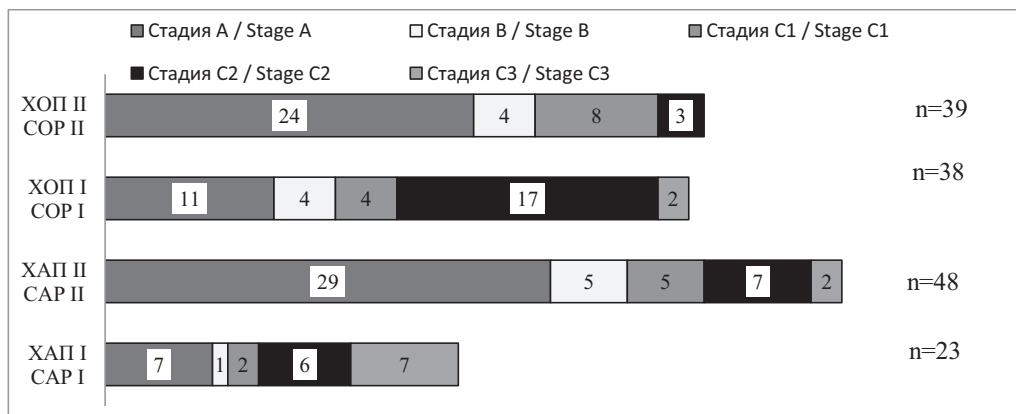


Рисунок 3. Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по стадиям в группах (М. Buchler, 2009 [27])
Figure 3. The distribution of patients with chronic pancreatitis by stages in the study groups (M. Buchler, 2009 [27])

У большей части пациентов, получавших комбинированное питание, установлен ХП ст. А (рисунок 3). Пациенты с ХП ст. С преобладали в группах, получавших ВД ФЗТ, и имели выраженную функциональную недостаточность ПЖ.

На фоне проводимой терапии у пациентов с ХАП болевой синдром купировался быстрее ($p=0,00003$): в группе ХАП — в течение 2 суток, а у пациентов с ХОП — 4 суток. Однако при проведении внутригруппового анализа, используя критерий Краскела-Уоллиса, различие в длительности болевого синдрома отмечено лишь между пациентами ХАП на комбинированной терапии и пациентами ХОП, получавших ВД ФЗТ. ME купирования болевого синдрома в ХАП (II) составила 1 койко-день, а ХОП (I) — 4 койко-дня; $p=0,002$. Кроме того, отмечены различия по данному показателю между пациентами ХАП (II) и ХОП (II), получавших комбинированную терапию: 1 и 4 койко-дня соответственно; $p=0,002$.

В нашем исследовании получено менее выраженное снижение болевого синдрома у пациентов с ХП, что, возможно, обусловлено более низким содержанием витаминов и минералов в сипинговом питании. Представляется, что использование дополнительного орального питания оправдано у лиц с алкогольным генезом заболевания и, возможно, более выраженным гиповитаминозом в сравнении с пациентами с ХОП.

Кроме того, отмечено влияние на астенический синдром, который сохранялся наиболее длительно ($p=0,026$) по сравнению с другими проявлениями, и полностью был купирован лишь на амбулаторном этапе (3-6 недель терапии).

При проведении внутригруппового анализа были отмечены различия сроков купирования астении в следующих группах:

- в группах ХАП (I) и ХОП (II) ($p=0,04$);
- в группах ХАП (II) и ХОП (II) ($p=0,004$), что обусловлено выраженностью ЭН ПЖ у пациентов

с ХОП. Назначение адекватной ФЗТ позволило уменьшить клинические проявления, длительность астенического синдрома.

Следует подчеркнуть, пациенты с ХОП имели более высокую приверженность к лечебным рекомендациям. Группы ХАП (II) и ХОП (II) по тяжести ХП сопоставимы. Однако больные ХАП имели сопутствующую патологию печени, которая оказывала влияние на клиническое течение, что требовало удлинения сроков терапии.

Диспепсические явления (тошнота и рвота) были купированы в течение первых трех суток.

Анализируя антропометрические показатели, установлено отсутствие изменения ИМТ на фоне проведенной терапии, что, по-видимому, обусловлено недостаточным сроком лечения, а также низкой чувствительностью данного показателя.

Основные антропометрические показатели представлены в таблице 5. Получена динамика ОМП, которую можно использовать в качестве раннего антропометрического критерия ТН.

Динамика лабораторных тестов представлена в таблице 6.

При оценке динамики лабораторных данных среди пациентов с ХАП (II) количество пациентов с лимфопенией снизилось с 45% до 34% ($p=0,003$). Увеличение числа лимфоцитов в группе ХАП, вероятно, связано с положительным влиянием режима, включающего полноценное сбалансированное питание, применение фармаконутриентов, отказом от употребления алкоголя.

Амилаземия к окончанию стационарного этапа лечения сохранялась у 23 (15,5%) пациентов (против 40 (27%)). При поступлении в стационар повышенная активность липазы выявлялась у 52 (35%) больных, к моменту выписки — у 25 (17%).

На фоне терапии снизилось количество пациентов с гипоальбуминемией в 2 раза ($p=0,000000$): с 80 (54%) до 38 (26%).

На фоне проведенной терапии диастазурия к выписке сохранялась лишь у 13 (8%) пациентов (против 69 (46%).

Во всех группах отмечено улучшение экзокринной функции ПЖ по уровню ФЭ-1 на фоне терапии.

Наиболее истощенные пациенты относились к группе ХАП. Через 10 недель терапии ТН сред-

ней степени выявлялась лишь у 13 (9%) пациентов, а легкой степени — у 120 (81%). У 15 (10%) больных ТС соответствовал нормальным значениям (таблица 7). У пациентов с ХАП наиболее эффективной схемой коррекции ТН оказалась комбинированная терапия, у пациентов с ХОП — ВД ФЗТ.

Таблица 5. Антропометрические показатели пациентов с хроническим панкреатитом до и после лечения
Table 5. Anthropometric parameters of patients with chronic pancreatitis before and after treatment

Показатель	ХАП I / САР I			ХАП II / САР II			ХОП I / СОР I			ХОП II / СОР II		
	МЕ I	МЕ II	p (I)	МЕ I	МЕ II	p (II)	МЕ I	МЕ II	p (III)	МЕ I	МЕ II	p (IV)
ОП муж., см	25	25	0,06	25	25	0,04	25	25	0,59	25,5	25,5	>0,05
ОП жен., см	24,5	25	>0,05	24,5	25	>0,05	26	26	0,23	26	26	0,06
ТКСТ, муж., мм	40	40	0,04	40	40	>0,05	40	40	0,46	40	40	0,17
ТКСТ, жен., мм	43	43	>0,05	42,5	42,5	0,71	42,5	43	0,06	43	43,2	0,1
ОМП, муж., см	21,8	21,8	0,14	21,8	21,8	0,000001	21,5	21,5	0,08	21,8	21,8	0,006
ОМП, жен., см	19,2	20,2	0,04	20,5	21	0,005	21,8	21,9	0,007	21,6	21,8	0,0003
ТС, муж., балл	47	48	0,007	46	48	0,0001	46	47	0,33	48	49	0,02
ТС, жен., балл	46	48	0,1	45	46	0,02	48	49	0,001	49	49	0,21
ТС общ., балл	47	48	0,002	46	47	0,000008	48	48,5	0,004	48,5	49	0,01

Примечание/Note: МЕ I — медиана до лечения, МЕ II — медиана после лечения/МЕ I — median before treatment, МЕ II — median after treatment

Таблица 6. Динамика лабораторных тестов больных хроническим панкреатитом после лечения
Table 6. Change laboratory analysis of patients with chronic pancreatitis before and after treatment

Показатель	ХАП I / САР I			ХАП II / САР II			ХОП I / СОР II			ХОП II / СОР II		
	МЕ I	МЕ II	p (I)	МЕ I	МЕ II	p (II)	МЕ I	МЕ II	p (III)	МЕ I	МЕ II	p (IV)
Лимфоциты, Lymphocytes, $1,8-3 \cdot 10^9/\lambda$	2	2	0,17	4,95	2,255	0,002	2	2,1	0,2	2	2	0,46
Амилаза, Amylase, 25-115 Ед/л	95	71	0,07	405	412	0,08	410	404	0,3	415	410	0,09
Липаза, Lipase, 0-35 Ед/л	44,6	36,4	0,009	42,5	30,5	0,000000	35	29	0,006	37	33	0,000019
Общий белок, Total protein, 65-85 г/л	69	72	0,02	71	73	0,09	71	73	0,02	71	71	0,09
Альбумин, Albumen 33,3-57,1 г/л	35	37	0,002	34,45	35	0,0002	36,55	40	0,0002	35	37,2	0,03
Диастаза, Urine diastase 0-1000 Ед/л	4342	463	0,0007	4157	381	0,000000	460,5	284,5	0,0003	589	325	0,000018
Фекальная эластаза -1, faecal elastase, > 200 мкг/г)	490	300	0,03	284	315,5	0,0002	428,5	303	0,0004	400	400	0,15

Примечание/Note: МЕ I — медиана до лечения, МЕ II — медиана после лечения/МЕ I — median before treatment, МЕ II — median after treatment

Таблица 7. Трофологическая недостаточность у пациентов с хроническим панкреатитом до и после терапии
Table 7. Malnutrition in patients with chronic pancreatitis before and after treatment

Трофологическая недостаточность/ Malnutrition	ХАП I / СОР I, n=23		ХАП II / СОР II, n=48		ХОП I / СОР II, n=38		ХОП II / СОР II, n=39	
	До Before	После After	До Before	После After	До Before	После After	До Before	После After
Отсутствует/Eutrophia	1	1	4	5	3	5	4	4
ТН легкой степени/Mild	16	22	28	36	31	29	33	33
ТН средней степени/Moderate	6	-	14	7	4	4	2	2
ТН тяжелой степени/Severe	-	-	2	-	-	-	-	-

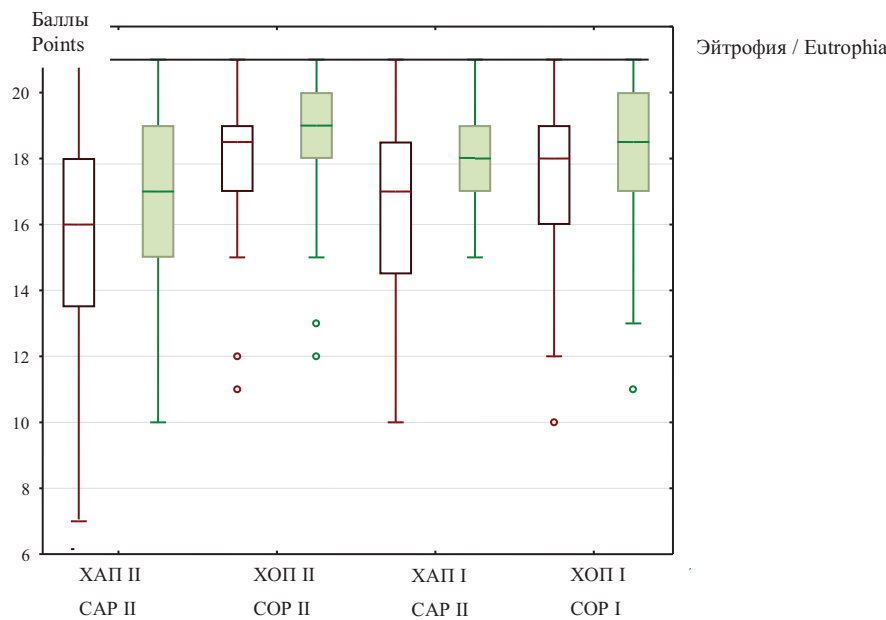


Рисунок 4. Изменение трофологического статуса пациентов с хроническим панкреатитом на фоне назначения различных схем лечения

Примечание: белый цвет — значения до лечения, серый цвет — значения после терапии, ° — выбросы, I — высокодозовая терапия, II — комбинированная терапия

Figure 4. Change of the trophological status of patients with chronic pancreatitis after treatment.

Notes: white color — the values before treatment, gray color — the values after treatment, ° — outlying case. I — high-dose pancreatic enzyme replacement therapy, II — combination therapy

Заклучение

Таким образом, по результатам нашего исследования установлено, что ХАП преимущественно болеют мужчины трудоспособного возраста ($46,3 \pm 11,2$ г.), а ХОП — женщины старшего возраста ($56,8 \pm 13$ лет).

Болевой синдром — самый распространенный у пациентов с ХП (71,6%), чаще встречался у пациентов с ХОП, у 28,4% пациентов отмечена безболевая форма ХП, преобладала в группе ХАП. Женщины чаще предъявляли жалобы на боли. Астенический синдром выявлялся у 62%, диспепсический синдром (38%).

Этиология ХП влияет на длительность астенического синдрома: у больных с ХП алкогольной этиологии астения купировалась медленнее.

ТН является распространенным симптомокомплексом среди больных ХП (92%). Преобладали пациенты с ТН легкой степени. Этиология ХП не влияет на ТС. Ожирение в 2 раза чаще встречалось у пациентов с ХОП, однако ТН в равной степени встречалась в обеих группах.

Использование ИМТ для оценки ТН неинформативно. Из антропометрических показателей вычисление ОМП целесообразно использовать для характеристики динамики ТС.

Уровень гемоглобина крови может являться косвенным маркером ТН.

Обе схемы эффекты для коррекции ТН (рисунок 4). Сипинговое питание в комбинации с индивидуально подобранной ферментозаместительной терапией эффективно и безопасно может применяться у больных ХП, имеющих ТН, без ЭН ПЖ. ВД ФЗТ (120000 ЕД/сут) рекомендуется больным с ЭН ПЖ, имеющих среднетяжелую и тяжелую степень ТН. Лечение должно быть длительным (10 недель и более в зависимости от данных клинической картины и лабораторных тестов).

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R. et al. Diagnostic criteria for malnutrition — an ESPEN consensus statement. Clin. Nutr. 2015; 34: 335-340.
2. Tinju J., Reshmi S., Rajesh G. et al. Anthropometric, biochemical, clinical and dietary assessment for malnutrition in south Indian patients with chronic pancreatitis. Trop. Gastroenterol. 2010; 31: 285-290.
3. Regunath H., Shivakumar B.M., Kurien A. et al. Anthropometric measurements of nutritional status in chronic pancreatitis in India: comparison of tropical and alcoholic pancreatitis. Indian J. Gastroenterol. 2011; 30: 78-83.

4. Duggan S.N., Smyth N.D., Murphy A. et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12: 219-228.
5. Gubergrits N., Malecka Panas E., Lehman G.A. et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 1152-1161.
6. Sikkens E.C., Cahen D.L., van Eijck C. et al. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatol.* 2012; 12: 71-73.
7. Sorensen J., Kondrup J., Prokopowicz J. et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 340-349.
8. Schindler K., Pernicka E., Laviano A. et al. How nutritional risk is assessed and managed in European hospitals: a survey of 21,007 patient's findings from the 2007-2008 cross-sectional Nutrition Day survey. *Clin. Nutr.* 2010; 29(5): 552-559.
9. Gianotti L., Meier R., Lobo D.N. et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas. *Clin. Nutr.* 2009; 28: 428-435.
10. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H. et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J. Hepatol.* 2010; 53: 372-384.
11. Луфт В.М., Костюченко А.Л. Клиническое питание в интенсивной медицине. СПб. 2002; 173 с.
Luft V.M., Kostyuchenko A.L. Clinical nutrition in intensive medicine. SPb. 2002; 173 p. [in Russian].
12. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Купирование боли при хроническом панкреатите препаратами панкреатина. *Фарматека.* 2007(6): 54-59.
Kazyulin A.N., Kucheryavyy YU.A. Relief of pain in chronic pancreatitis with pancreatin preparations. *Farmateka.* 2007; 6: 54-59 [in Russian].
13. di Mjla F., di Sebastiano P. Pain mechanisms in chronic pancreatitis. *The Pancreas.* 2008: 454-458.
14. Demir I.E., Tieftrunk E., Maak M. et al. Pain mechanisms in chronic pancreatitis: of a master and his fire. *Langenbecks Arch Surg.* 2011; 396(2): 151-60.
15. Holst M., Schou-Olesen S., Kohler M. et al. Nutritional assessment in ambulatory patients with chronic pancreatitis. *Clin. Nutr. Suppl.* 2013; 32: 47.
16. Lohr M.J., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidencebased guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *U. E. Gastroenterol. J.* 2017; 5: 153-199.
17. Loh K.W., Vriens M.R., Gerritsen A. et al. Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients. *Neth. J. Med.* 2012; 70: 365-69.
18. Губергриц Н.Б. Трофлогическая недостаточность при заболеваниях поджелудочной железы: клиника и диагностика. *Сучасна гастроентерологія.* 2008; 1: 16-28.
19. Rasmussen H.H., Irtun D., Olesen S.S. et al. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 7267-7275.
20. Sierzega M., Niekowal B., Kulig G., Popiela T. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analysis of 132 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 205: 52-59.
21. Маев И.В., Казюлин А.Н., Баранская Е.К. и соавт. Нарушения питания как причинный фактор развития и усугубления панкреатита. *Фарматека.* 2011; 12: 38-45
Maev I.V., Kazyulin A.N., Baranskaya E.K. et al. Eating disorders as a causal factor in the development and exacerbation of pancreatitis. *Farmateka.* 2011; 12: 38-45. [in Russian].
22. Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.E., Luaces-Regueira M. et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2012; 12: 305-310.
23. Girish B.N., Rajesh G., Vaidyanathan K., Balakrishnan V. Fecal elastase1 and acid steatocrit estimation in chronic pancreatitis. *Indian J. Gastroenterol.* 2009; 28. — P. 201-252.
24. Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В., Сайдуллаева М.Г. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2012; 7: 10-16.
Kucheryavyy YU.A., Moskaleva A.B., Sviridova A.V., Sajdullaeva M.G. Nutritional status as a risk factor for complications of chronic pancreatitis and the development of pancreatic insufficiency. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2012; 7: 10-16 [in Russian]
25. Беляева Н.В. Ефективність мультинутриєнтних функціональних комплексів Grinization при хронічному біліарному панкреатиті у хворих з ожирінням. *Сучасна гастроентерологія.* 2009; 1(9): 21-33.
26. Beger H.G. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery.* Blackwell Publishing. 2008; 1006 p.
27. Buchler M., Martignoni M., Friess H., Malfertheiner P. A proposal for a new clinic classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 93-101.
28. Sandhu B.S., Sistrun S.N., Naniwadekar A. et al. Good nutrition, as measured by Munutritionindex, in chronic pancreatitis patients improves clinical outcome. *Gastroenterology.* 2010; 138 p.
29. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Тер. архив.* 2016; 2: 81-89.
Maev I.V., Kucheryavyy YU.A., Andreev D.N., Bideeva T.V. The nutritional status of patients with chronic pancreatitis. *Ter. archive.* 2016; 2: 81-89. [in Russian]