

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСТЕОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Быкова А. П.¹, Козлова И. В.¹, Царева Е. Е.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия)

² НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

SOME MECHANISMS OF OSTEOPENIA IN CHRONIC PANCREATITIS

Bykova A. P.¹, Kozlova I. V.¹, Tsareva E. E.²

¹ Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky (Saratov, Russia)

² Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky (Saratov, Russia)

Для цитирования: Быкова А. П., Козлова И. В., Царева Е. Е. Некоторые механизмы развития остеопения при хроническом панкреатите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 112–117.

For citation: Bykova A. P., Kozlova I. V., Tsareva E. E. Some mechanisms of osteopenia in chronic pancreatitis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7): 112–117.

Быкова Анна Павловна

Byikova Anna P.

Vulpesruber@yandex.ru

Быкова А. П. — кафедра терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, аспирант.

Козлова И. В. — кафедра терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, зав. кафедрой, д.м.н., профессор

Царева Е. Е. — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, к.м.н.

Byikova A. P. — Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Postgraduate.

Kozlova I. V. — chief of Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Professor, Doctor of Medical sciences

Tsareva E. E. — roentgenologist in X-ray Department, Candidate of Medical Science

Резюме

Цель исследования. Определить частоту и некоторые механизмы развития остеопения при хроническом панкреатите.

Материалы и методы. В исследование был включен 161 пациент с хроническим панкреатитом. Определены маркеры костного метаболизма: остеокальцин, β -CrossLaps, выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Проведен анализ содержания цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в колонобиоптатах, состава кишечной микрофлоры.

Результаты. Снижение минеральной плотности костной ткани ассоциировано с повышением цитокинов в колонобиоптатах и степенью кишечного дисбиоза.

Ключевые слова: хронический панкреатит, остеопения, цитокины, дисбиоз

Summary

Purpose of the study. To investigate the frequency and some mechanisms of osteopenia in chronic pancreatitis.

Materials and methods. In a study of 161 patients with chronic pancreatitis included. Bone-turnover markers was measured: osteocalcin, β -CrossLaps, dual-energy X-ray absorptiometry was performed. The analysis of the content cytokines IL-2, IL-6, IL-8 in colonic biopsies, composition of the gut microbiota.

Results. Bone disorders is associated with an increase in cytokines in colon biopsy and the altered intestinal microbiota.

Keywords: chronic pancreatitis, osteopenia, cytokines, dysbiosis

Хронический панкреатит (ХП) – непрерывно рецидивирующее хроническое воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), проявляющееся синдромом абдоминальной боли и постепенным формированием экскреторной и инкреторной недостаточности органа [1]. Ведущие

этиологические факторы ХП – патология билиарного тракта и злоупотребление алкоголем [1,2]. Прогрессирующая внешнесекреторная недостаточность ПЖ (ВСНПЖ) приводит к мальабсорбции основных питательных веществ: углеводов, белков, жиров, жирорастворимых витаминов, в том числе,

витамин D [3]. Сопровождающие ХП структурные изменения кишечника и синдром избыточного бактериального роста усугубляют нарушения пищеварения [4,5]. Дефицит нутриентов в сочетании с ограничениями в диете, злоупотреблением алкоголем и курением при ХП повышают риск снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) [6]. По результатам мета-анализа, распространенность остеопороза при ХП достигает 65% [7]. При этом остеопения и остеопороз при ХП определялись в возрасте до 50 лет. Противоречивые данные получены в отношении связи остеопении с полом, выраженностью стеатореи, этиологическими факторами [7].

Материалы и методы

В исследование был включен 161 пациент. Обследование пациентов проводилось с 2013 по 2017 годы на базе медицинского гастроэнтерологического центра ГУЗ СГКБ № 5 г. Саратова (клиническая база кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии). С учетом этиологии пациенты были разделены на 2 группы: с токсико-метаболическим и билиарным ХП, мужчин – 79 (49,1%), женщин – 82 (50,9%). Средний возраст пациентов составил $51,6 \pm 6,72$. Длительность анамнеза колебалась от 3 до 16 лет, в среднем – $7,9 \pm 3,6$ года. В группу контроля вошли 30 здоровых лиц, 16 (53%) мужчин и 14 (47%) женщин, в возрасте $43 \pm 4,7$ года. Критериями включения в исследование служили установленный диагноз ХП, возраст от 18 до 70 лет, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: язвенная болезнь в фазе обострения, *H. pylori*-ассоциированные заболевания гастродуоденальной зоны в фазе обострения; целиакия, воспалительные заболевания кишечника, дивертикулярная болезнь; хронические заболевания печени в период клинико-биохимической активности; опухоли различной локализации; хронические заболевания внутренних органов в фазе декомпенсации; эндокринная патология (гипер- и гипопаратиреоз, гипогонадизм, сахарный диабет I типа); прием слабительных, антидиарейных средств, антибиотиков в течение 8 недель до включения в исследование; прием лекарственных средств, влияющих на костный метаболизм: стероидные гормоны, препараты тироксина, антиконвульсанты; отказ пациента от участия в исследовании.

Для характеристики внешнесекреторной функции ПЖ определялась фекальная эластаза иммуноферментным методом (ИФА) в лаборатории KDL (Саратов). В зависимости от состояния экскреторной функции ПЖ пациенты разделены на три группы: пациенты с нормальной внешней секрецией ПЖ, пациенты с умеренной ВСНПЖ, пациенты с тяжелой ВСНПЖ. С учетом рекомендаций, содержание эластазы-1 в кале более 200 мкг/г кала трактовалось как нормальное, от 200 до 100 мкг/г – умеренная ВСНПЖ, менее 100 мкг/г – тяжелая [11].

На ряду со стандартным комплексом клинических и инструментально-лабораторных методов обследование было дополнено колоноскопией с биопсией из илеоцекального перехода,

Некоторые авторы рассматривают снижение МПК, как критерий ВСНПЖ [8]. У пациентов с ХП описаны изменения уровней костного метаболизма: остеокальцина (ОК), карбокси-пропептида проколлагена I типа, N-терминального пропептида проколлагена I-го типа [9,10].

Вместе с тем, взаимосвязь МПКТ и кишечника при ХП изучены недостаточно. В частности, отсутствуют данные о связи МПКТ с состоянием биоценоза, с содержанием цитокинов в слизистой оболочке ткани толстой кишки (СОТК).

Цель исследования – определить частоту и некоторые механизмы развития остеопороза при хроническом панкреатите.

морфологическим исследованием колонобиоптатов, определением содержания ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в СОТК методом ИФА с использованием наборов. Исследование цитокинов в СОТК проводилось в лаборатории центра ДНК-исследований (г. Саратов).

Микробиологическое исследование кала выполнено в соответствии с Отраслевым Стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника», утвержденным приказом МЗ РФ № 231 от 9.06.2003 г.

Всем пациентами определялись маркеры костного метаболизма: кальций, фосфор сыворотки крови, остеокальцин (ОК) – маркер костеобразования, β -CrossLaps (β -CL) – маркер остеорезорбции. ОК и β -CL определены методом ИФА в лаборатории KDL.

30 пациентам (15 женщин, 15 мужчин; у пациентов 16 – токсико-метаболический ХП, у 14 – билиарный ХП; средний возраст обследованных – $46 \pm 4,6$ лет) выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) – Hologic Discovery QDR (США) проксимального отдела бедра и поясничного отдела позвоночника. Остеопороз и остеопения при двухэнергетической рентгеновской денситометрии были верифицированы по денситометрическому показателю T-критерия, где величина стандартных отклонений T-критерия: – до $(-1,0)$ – норма; – от $(-1,0)$ до $(-2,5)$ – остеопения; – $(-2,5)$ и ниже – остеопороз [12]. Денситометрия проводилась в отделении лучевой диагностики НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗРФ.

Статистический анализ полученных данных был выполнен в программе R-Studio Version 1.1.383. Соответствие распределения данных нормальному выполнено с помощью критерия Лиллифорса. Для сравнения групп непрерывных данных с нормальным распределением применен двусторонний вариант критерия Стьюдента. При распределении непрерывных переменных, отличным от нормального, – критерий Уилкоксона. Для сравнения групп номинальных переменных использован критерий χ^2 -квадрат Пирсона или точный критерий Фишера (при числе наблюдения в таблицах сопряженности < 10). Для проверки взаимосвязей применены коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена с определением критического уровня значимости. Критический уровень значимости установлен в $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ состояния экскреторной функции ПЖ показал среднее значение фекальной эластазы у пациентов с ХП составило $184,07 \pm 85,94$ мкг/г, в группе контроля – $451,77 \pm 86,98$ мкг/г ($p < 0,01$). Внешнесекреторная функция ПЖ была сохранена у 35 (21,8%), умеренная ВСНПЖ определена у 70 (43,5%), тяжелая ВСНПЖ – у 56 (34,7%).

По результатам эндоскопического исследования толстой кишки отек СОТК выявлен у 88 (54,7%), гиперемия СОТК – 93 (57,8%), очаговая атрофия СОТК – 32 (19,9%), сглаженность сосудистого рисунка – 64 (39,8%), эрозии – 17 (10,6%), интактная СОТК – у 48 (29,8%). У пациентов с токсико-метаболическим ХП не обнаружено значимых отличий частоты и выраженности структурных изменений СОТК от пациентов с билиарным ХП. При этом у 37 (77%) пациентов с интактной СОТК обнаружены микроскопические изменения толстой кишки. Микроструктурные изменения СОТК обнаружены у 141 (87,6%) исследуемых. Лимфоплазмочитарная инфильтрация СОТК выявлена у 126 (78,3%) пациентов с ХП, нейтрофильная инфильтрация СОТК у 65 (40,3%), склероз СОТК – у 59 (36,6%), пролиферация капилляров СОТК – у 51 (31,7%), редукция крипт СОТК – у 46 (28,6%), микроэрозии СОТК – у 32 (19,9%). Морфологические изменения СОТК отсутствовали у 20 (12,4%) пациентов. Микроэрозии СОТК встречались чаще у пациентов с токсико-метаболическим ХП ($p = 0,09$). У пациентов с тяжелой ВСНПЖ эндоскопические и морфологические изменения СОТК выявлялись чаще, чем у пациентов с сохраненной экскреторной функцией ПЖ и умеренной ВСНПЖ.

В табл. 1 представлены данные содержания ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в колонобиоптатах СОТК.

Содержание цитокинов в СОТК у пациентов с ХП было значительно выше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,01$). У пациентов токсико-метаболическим ХП концентрация цитокинов в СОТК была выше, чем у пациентов с билиарным ХП. У пациентов с тяжелой ВСНПЖ отмечалось увеличение соответствующих значений цитокинов.

Показатели маркеров костного метаболизма при ХП представлены в таблице 2.

Содержание кальция и фосфора при ХП не отличались от соответствующих значений в группе контроля. У пациентов с ХП выявлено статистически значимое повышение ОК и β -CL в сравнении с контрольной группой. По мере нарастания ВСНПЖ показатели ОК и β -CL повышались. Статистически значимых различий уровней маркеров костного метаболизма в сопоставлении с полом выявлено не было.

По результатам денситометрии нормальная МПК у пациентов с ХП определена у 9 (30,0%), остеопения у 14 (46,7%), остеопороз у 7 (23,3%). В контрольной группе у 26 (86,7%) – МПК соответствовала нормальным значениям, остеопения выявлена у 4 (13,3%) исследуемых.

У пациентов с ХП Т-критерий не имел статистически значимых отличий в сопоставлении с полом ($p = 0,33$). Вместе с тем, Т-критерий поясничного отдела позвоночника был ниже у пациентов с токсико-метаболическим ХП ($p = 0,09$). Степень снижения МПК имела корреляцию слабой силы с уровнем фекальной эластазы ($r = 0,21$, $p < 0,05$). Следует отметить, у 60% пациентов с неизменной внешней секрецией ПЖ отмечалось снижение МПК.

Показатели кишечной микробиоты представлены на рис. 1 и в табл. 4.

В контрольной группе кишечный дисбиоз I степени определялся у 4 (13,3%) исследуемых. Нарушения состава кишечной микробиоты разной степени выраженности степени выявлены у 125 (77,6%) пациентов с ХП. Дисбиотические изменения нарастали по мере утяжеления ВСНПЖ.

В табл. 4 представлены корреляционные связи между концентрацией цитокинов в СОТК, маркерами костного метаболизма и показателями кишечного микробиоценоза.

Выявлены корреляционные связи различной силы концентрации провоспалительных цитокинов, уровней маркеров костного метаболизма и показателями микробиоценоза. Определена связь средней силы между ОК, β -CL и цитокинами в СОТК, а также между количеством (КОЕ Ig) лактобактерий, бифидобактерий и цитокинами в СОТК. Связь слабой силы выявлена между количеством *E.coli* и содержанием цитокинов в СОТК. Полученные нами данные во многом совпадают с опубликованными в литературе [9,10]. Вместе с тем, содержание цитокинов в СОТК не определялось. Полученные результаты свидетельствуют о сложных механизмах развития остеопороза у пациентов с ХП. Известно, что у пациентов с ХП в крови повышаются уровни провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8) в сыворотке крови [13,14]. В свою очередь, повышение продукции медиаторов воспаления: ФНО-а, ИЛ-6, интерлейкина-2 (ИЛ-2) может активировать остеокласты, влияя на процессы дегенерации костной ткани [15].

Недавно опубликованные работы свидетельствуют, что дисбиоз кишки может повышать активность остеокластов, в том числе и путем повышения продукции провоспалительных цитокинов [16]. Следует отметить, период жизни цитокинов в сыворотке крови существенно меньше, чем в тканях [17]. Определение цитокинов СОТК может стать дополнительным методом в диагностике системного воспаления при ХП.

Установленные связи изменений СОТК, кишечного микробиоценоза и показателей костного метаболизма могут стать основанием для новых подходов к диагностике и терапии остеопороза у пациентов с ХП.

Показатель	Пациенты с токсико-метаболическим хроническим панкреатитом, n=79			Пациенты с билиарным хроническим панкреатитом, n=82		
	Нормальная внешняя секреция ПЖ, n=15	Умеренная ВСНПЖ, n=30	Тяжёлая ВСНПЖ, n=34	Нормальная внешняя секреция ПЖ, n=20	Умеренная ВСНПЖ, n=40	Тяжёлая ВСНПЖ, n=22
ИЛ-2, пг/мл	9.33±2.2	11.7±3.3*	13.4±2.1*	8.6±1.9	10.9±2.1*	12.7±1.4**
ИЛ-6, пг/мл	1.88±0.5	2.46±0.9	3.0±1.2***#	1.6±0.5	2.1±0.8*	2.6±0.7***
ИЛ-8, пг/мл	185.57±64.9	282.3±118.5*#	326.3±114.9*	169.3±48.5	219.0±82.9*	290.8±98.4***

Показатель	Пациенты с токсико-метаболическим хроническим панкреатитом, n=79			Пациенты с билиарным хроническим панкреатитом, n=82		
	Сохраненная секреторная функция поджелудочной железы, n=15	Умеренная внеш-несекреторная недостаточность поджелудочной железы, n=30	Тяжёлая внеш-несекреторная недостаточность поджелудочной железы, n=34	Сохраненная секреторная функция поджелудочной железы, n=20	Умеренная внеш-несекреторная недостаточность поджелудочной железы, n=40	Тяжёлая внеш-несекреторная недостаточность поджелудочной железы, n=22
Кальций, (ммоль/л)	2,3±0,2	2,3±0,2	2,2±0,3	2,3±0,1	2,2±0,2	2,2±0,2
Фосфор, (ммоль/л)	1,1±0,2	1,2±0,2	1,13±0,2	1,1±0,9	1,2±0,2	1,1±0,2
Остеокальцин, нг/мл	19.4±3.4	22.08±3,5*	25,08±7.0*	19.3±2,2	20.8±4,8	24.8±5.7***
b-CrossLaps, нг/мл	0.25±0.1	0.34±0.1*	0.51±0.2***#	0.25±0.1	0.32±0.1*	0.43±0.1***

Показатель	Пациенты с ХП, n=161	Группа контроля, n=30
Лактобактерии, КОЕ 1g, (M+m)	6,85±1,7*	8.2±0.8
Бифидобактерии, КОЕ 1g, (M+m)	5,4±1,4*	7.6±0.6
Энтерококки, КОЕ 1g, (M+m)	6,1±1,3	6.4±0.8
<i>E. coli</i> , КОЕ 1g, КОЕ 1g, (M+m)	6,6±1,5	7.2±0.7
Лактозонегативные штаммы <i>E.coli</i> , абс.число (%)	18(11,2)*	3(10)
Гемолитические штаммы <i>E.coli</i> , абс.число (%)	11(6,8)*	–
Грибы рода <i>Candida</i> , абс.число (%)	11(6,8)*	1(3,3)
Золотистый стафилококк, абс.число (%)	2(1,2)	–
Клострии, абс.число (%)	12(7,5)*	–
Протеи, абс.число (%)	9(5,6)*	–

Показатели	Интерлейкин-2, пг/мл		Интерлейкин-6, пг/мл		Интерлейкин-8, пг/мл	
	r	p	r	p	r	p
Кальций, (ммоль/л)	–0.03	0.69	–0.02	0.72	–0,04	0.58
Фосфор, (ммоль/л)	0.13	0.08	0.06	0.42	0.10	0.19
Остеокальцин, нг/мл	0.50*	<0,01*	0.51*	<0,01*	0.51*	<0,01*
β-CrossLaps, нг/мл	0.48*	<0,01*	0.53*	<0,01*	0.56*	<0,01*
Лактобактерии, КОЕ 1g	–0.57*	<0,01*	–0.58*	<0,01*	–0.55*	<0,01*
Бифидобактерии, КОЕ 1g	–0.49*	<0,01*	–0.50*	<0,01*	–0.49*	<0,01*
<i>E. coli</i> , КОЕ 1g	–0.30**	<0,01**	–0.32**	<0,01**	–0.26**	<0,01**
Энтерококки, КОЕ 1g	0.11	0.13	0.12	0.11	0.09	0.20

Таблица 1.

Содержание цитокинов в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с хроническим панкреатитом

Примечание:

* – показатели имеют статистически значимые различия с нормальной внешней секреции ПЖ (p<0.05);

** – показатели имеют статистически значимые различия с умеренной ВСНПЖ (p<0.05); # – показатели имеют статистически значимые различия с билиарным хроническим панкреатитом (p<0.05)

Таблица 2.

Показатели костного метаболизма у пациентов с хроническим панкреатитом

Примечание:

* – показатели имеют статистически значимые различия с нормальной внешней секреции ПЖ (p<0.05); ** – показатели имеют статистически значимые различия с умеренной ВСНПЖ (p<0.05); # – показатели имеют статистически значимые различия с билиарным хроническим панкреатитом (p<0.05)

Таблица 3.

Количественные характеристики кишечной микробиоты при хроническом панкреатите

Примечание:

* – показатели имеют статистически значимые различия с группой контроля (p<0.05)

Таблица 4.

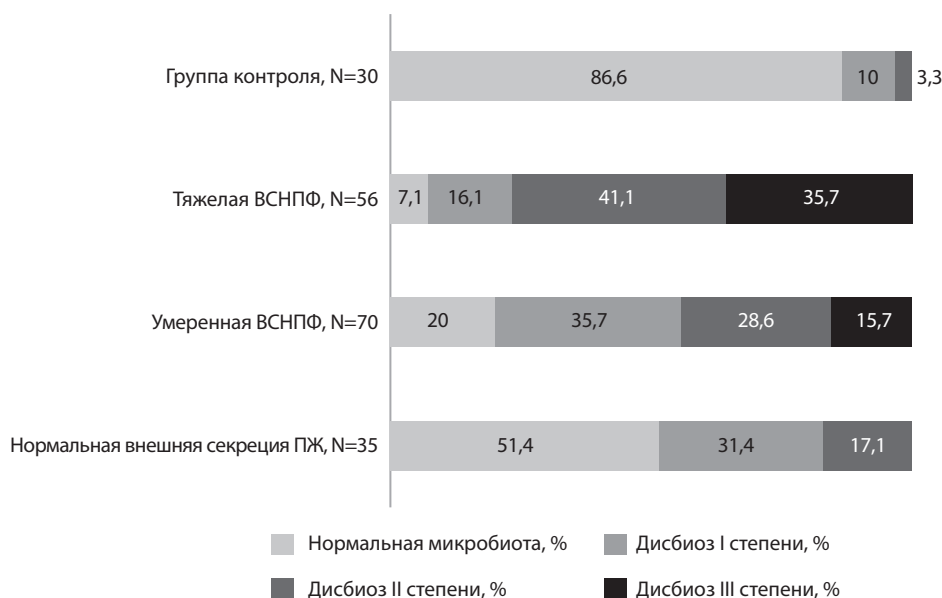
Корреляционные связи между показателями костного метаболизма, количественными показателями кишечной микробиоты и цитокинами

Примечание:

*-корреляция средней силы, уровень статистической значимости <0.05;

**-корреляция слабой силы, уровень статистической значимости <0.05

Рисунок 1.
Частота кишечного дисбиоза при хроническом панкреатите с разной степенью внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы



Выводы

1. У 76,7% пациентов с хроническим панкреатитом по данным денситометрии выявлено снижение минеральной плотности костной ткани.
2. У пациентов с умеренной недостаточностью поджелудочной железы содержание остеокальцина и β -CrossLaps статистически значимо отличаются от соответствующих значений у здоровых лиц и нарастают по мере утяжеления внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.
3. Содержание интерлейкинов 2,6,8 в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с хроническим панкреатитом значимо выше, чем

у здоровых лиц, при этом при токсико-метаболическом варианте выше, чем при билиарном.

4. Хронический панкреатит сопровождается качественными и количественными изменениями кишечной микробиоты.
5. В развитие нарушений минеральной плотности костной ткани, наряду с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, значимый вклад вносят хроническое системное воспаление, одним из маркеров которых становятся цитокины 2,6,8 слизистой оболочки толстой кишки, а также нарушения кишечной микробиоты.

Литература | Reference

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. с соавт. Рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2014; 4: 70–97.
Ivashkin V. T., Maev I. V., Okhlobystin A. V. et. al. Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis. RJGHC. 2014. Vol.24. no.4. pp.70–97.
2. Pedersen NT, Worning H. Chronic pancreatitis. Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1996;216:52–58.
3. Othman MO, Harb D, Barkin JA. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. Int J Clin Pract. 2018 Feb;72(2).
4. Григорьева Ю.В., Яковенко Э.П., Волошейникова Т.В. с соавт. Роль избыточного бактериального роста в формировании клинических проявлений и развитии структурных изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных хроническим панкреатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2010;11:29–34.
Grigor'yeva YU. V., Yakovenko E. P., Volosheynikova T. V. et. al. Rol' izbytochnogo bakterial'nogo rosta v formirovaniy klinicheskikh proyavleniy i razvitiy strukturnykh izmeneniy slizistoy obolochki dvenadsatiperstnoy kishki u bol'nykh khronicheskim pankreatitom [The role of excess bacterial growth in the formation of clinical manifestations and the development of structural changes in the duodenal mucosa in patients with chronic pancreatitis.]. Experimental and Clinical Gastroenterology Journal. 2010, no. 6, pp. 22–28
5. Быкова А.П., Козлова И.В. Механизмы развития и особенности патологии органов желудочно-кишечного тракта при хроническом панкреатите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016;11(135):69–75.
Bykova A. P., Kozlova I. V. Mechanisms of development and characteristics the pathology of the gastrointestinal tract in chronic pancreatitis. 2016;11(135):69–75.
6. Duggan SN. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. Proc Nutr Soc. 2017 Nov;76(4):484–494.
7. Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M et al. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. Nutr Clin Pract 2014;29:348–354.
8. Nikfarjam M, Wilson JS and Smith RC. Australasian Pancreatic Club Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Guidelines Working Group. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. Med J Aust 2017; 207 (4): 161–165.
9. Duggan SN, Purcell C, Kilbane M et al. An Association between Abnormal Bone Turnover, Systemic Inflammation, and Osteoporosis in Patients with Chronic Pancreatitis: A Case-Matched Study. Am J Gastroenterol 2015; 110:336–345.

10. Mann STW, Stracke H, Lange U et al. Vitamin D3 in patients with various grades of chronic pancreatitis, according to morphological and functional criteria of the pancreas. *Dig Dis Sci* 2003;48:533–538.
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2017;27(2):54–80.
Ivashkin V. T., Maev I. V., Okhlobystin A. V. et. al. Diagnostics and treatment of exocrine pancreatic insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017;27(2):54–80
12. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008
13. Ghassem-Zadeh S, Gaida MM, Szanyi S et al. Distinct pathophysiological cytokine profiles for discrimination between autoimmune pancreatitis, chronic pancreatitis, and pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Transl Med* 2017;15(1):126.
14. Rasch S, Valantiene I, Mickevicius A et al. Chronic pancreatitis: do serum biomarkers provide an association with an inflammaging phenotype? *Pancreatology* 2016;16:708–714.
15. Mbalaviele G, Novack DV, Schett G, Teitelbaum SL. Inflammatory osteolysis: a conspiracy against bone. *J Clin Invest* 2017;127:2030–2039
16. Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B et al. Bone Mineral Metabolism, Bone Mineral Density, and Body Composition in Patients with Chronic Pancreatitis and Pancreatic Exocrine Insufficiency. *International Journal of Pancreatology* 2000; 27:21–27.
17. Oppenheim JJ, Rosso JL, Gearing AJ. Clinical application of cytokines. Role in pathogenesis, diagnosis and therapy. Cary. NC. Oxford University Press. 1994: 379.