

# Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом

## НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

Т.В. БИДЕЕВА, Д.Н. АНДРЕЕВ, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, И.В. МАЕВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

### Информация об авторах:

**Бидеева Татьяна Викторовна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

**Андреев Дмитрий Николаевич** – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения выс-

шего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

**Кучерявый Юрий Александрович** – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

**Маев Игорь Вениаминович** – академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ; тел.: +7 (495) 609-67-00

### РЕЗЮМЕ

Согласно последним литературным данным, риск дефицита витамина D у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) и ассоциированной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ) выше, чем в общей популяции. Целью настоящего исследования явилась оценка динамики уровня витамина D у больных ХП с ВНПЖ на фоне длительной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина. В исследование было включено 58 больных ХП, которые были разделены на две группы в зависимости от результатов лабораторной оценки показателей нутритивного статуса. 1-ю группу составили пациенты, имеющие признаки ВНПЖ (по данным низких значений эластазного теста) без отклонений в нутритивном статусе. 2-ю группу составили больные ХП с ВНПЖ и низкими значениями эластазы-1 кала и аномальным нутритивным статусом. Согласно результатам исследования, сывороточный уровень витамина D в 1-й группе составил 36,05 (95% ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл, а во 2-й – 10,6 (95% ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл. Была выявлена достоверная обратная корреляция между длительностью анамнеза и уровнем витамина D ( $r = -0,5644$ ; 95% ДИ  $-0,8162 - -0,1324$ ,  $p = 0,0147$ ), а также достоверная прямая корреляция между уровнями эластазы и витамина D во 2-й группе ( $r = 0,8296$ ; 95% ДИ  $0,592 - 0,9345$ ,  $p < 0,0001$ ). Долгосрочная ЗФТ (8–12 мес.) привела к достоверному повышению уровня витамина D во 2-й группе пациентов с 10,6 (95% ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл до 17,1 (95% ДИ 12,0166–23,6232) нг/мл ( $p < 0,0003$ ).

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, витамин D, заместительная ферментная терапия, панкреатин

**Для цитирования:** Бидеева Т.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии. *Медицинский совет*. 2019; 3: 156–160. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-156-160>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Dynamics of vitamin D level in patients with chronic pancreatitis

## ON THE BACKGROUND OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY

Tatyana V. BIDEYEVA, Dmitry N. ANDREYEV, Yuri A. KUCHERYAVY, Igor V. MAEV

Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St.

### Author credentials:

**Bideeva Tatyana Viktorovna** – postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of

Higher Education «Evdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 609-67-00

**Andreyev Dmitry Nikolaevich** – Cand. of Sci (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State

Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

**Kucheryavy Yuri Alexandrovich** – Cand. of Sci (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the

Federal State Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (495) 609-67-00

**Maev Igor Veniaminovich** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal

Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00

## ABSTRACT

According to the latest data, the risk of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis (CP) and associated exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is higher than in the general population. The aim of the present study was to evaluate the dynamics of vitamin D level in patients with CP with EPI against the background of long-term enzyme replacement therapy (ERT) with the use of microencapsulated pancreatin preparations. The study included 58 CP patients, who were divided into two groups depending on the results of laboratory assessment of nutrient status parameters. The 1st group consisted of the patients with the signs of EPI (according to the data of low values of the elastase test) without deviations in the nutritive status. The 2nd group consisted of CP patients with EPI and low values of stool elastase-1 and abnormal nutrient status. According to the results of the study, the serum level of vitamin D in the 1st group was 36.05 (95% CI 32.8397–38.9603) ng/mL, and in the 2nd group - 10.6 (95% CI 32.8397–38.9603) ng/mL. A reliable inverse correlation between the past history duration and vitamin D level ( $r = -0.5644$ ; 95% CI  $-0.8162 - -0.1324$ ,  $p = 0.0147$ ) was revealed, as well as a reliable direct correlation between elastase and vitamin D levels in the 2nd group ( $r = 0.8296$ ; 95% CI  $0.592 - 0.9345$ ,  $p < 0.0001$ ). Long-term ERT (8-12 months) resulted in a significant increase of vitamin D level in the 2nd group of patients from 10.6 (95% CI 32.8397–38.9603) ng/mL to 17.1 (95% CI 12.0166–23.6232) ng/mL ( $p < 0.0003$ ).

**Keywords:** chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, vitamin D, enzyme replacement therapy, pancreatin

**For citing:** Bideyeva T.V., Andreyev D.N., Kucheryavy Y.A., Maev I.V. Dynamics of vitamin d level in patients with chronic pancreatitis on the background of enzyme replacement therapy. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 156-160. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-156-160>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Хронический панкреатит (ХП) – это прогрессирующее воспалительное заболевание, приводящее к структурным и фиброзным изменениям поджелудочной железы [1, 2]. В среднем распространенность ХП составляет около 50 случаев на 100 тыс. населения [3]. Классическим осложнением длительно текущего ХП является внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ), характеризующаяся развитием синдромов мальдигестии и мальабсорбции [4, 5].

На фоне ВНПЖ нарушается абсорбция алиментарных жиров и жирорастворимых соединений, включая витамины А, D, Е и К, что приводит к усугублению синдрома мальнутриции у пациентов с ХП [6, 7]. Согласно систематическому обзору E. Martínez-Moneo et al. (2016) у пациентов с ХП распространенность дефицита витамина А составляет 16,8% (95% ДИ 6,9–35,7), витамина Е – 29,2% (95% ДИ 8,6–64,5), а витамина D – 57,6% (95% ДИ 43,9–70,4) [8]. Последние метаанализы демонстрируют, что риск дефицита витамина D у пациентов с ХП выше, чем в общей популяции, с ОШ 1,14 (95% ДИ 0,70–1,85) [9] и 1,17 (95% ДИ 0,77–1,78) [8]. Вместе с тем достоверно известно, что дефицит витамина D является фактором риска различных патологических состояний, включая остеопороз [10, 11], мышечную слабость [12], депрессию [13], заболевания инфекционного генеза [14–16] и

болезни сердечно-сосудистой системы [17, 18]. Формирование данных состояний отягощает коморбидный/полиморбидный фон пациентов с ХП, что существенно негативно влияет на качество жизни больных [19, 20]. Раннее выявление и корригирование дефицита витамина D у пациентов с ХП способствует профилактике вышеуказанных патологических кондиций, что должно обязательно учитываться врачом при планировании тактики комплексного лечения пациента с ХП [5, 19, 21, 22]. Существуют работы, демонстрирующие, что пероральный прием витамина D способствует достоверной нормализации сывороточного уровня этого витамина у лиц с заболеваниями поджелудочной железы [23, 24]. Согласно последним панъевропейским и российским рекомендациям, пациентам с ХП и ВНПЖ при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции показана заместительная ферментная терапия (ЗФТ) с применением препаратов панкреатина [25–28]. Данная тактика показала свою эффективность в разрешении признаков ВНПЖ и нивелировании синдрома мальабсорбции у пациентов с ХП, что подтверждено недавним метаанализом, обобщившим результаты 17 исследований [29]. Вместе с тем изолированное влияние ЗФТ на динамику уровня витамина D у больных ХП с ВНПЖ без дополнительного перорального корригирования моно/поликомпонентными витаминными препаратами малоизучено.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить динамику уровня витамина D у больных ХП с ВНПЖ на фоне длительной ЗФТ с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России в НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» нами было проведено проспективное сравнительное наблюдательное исследование, в которое было включено 58 больных ХП с признаками ВНПЖ по клинико-лабораторным данным.

В исследование включались взрослые пациенты от 18 лет, имеющие клинический диагноз ХП, установленный на основании анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации [25]:

- типичная для ХП абдоминальная боль при отсутствии другой причины ее возникновения;
- сочетанное повышение в анализах крови уровня амилазы и липазы (исключая внепанкреатические источники гипермилаземии и гипермилазурии);
- признаки недостаточности ВНПЖ: стеаторея (клинически, по данным копрологического исследования), диспепсический симптомокомплекс (диарейный синдром, метеоризм, дискомфорт в животе), низкие значения эластазы-1 кала;
- данные лучевых методов исследования (ультразвуковые и томографические признаки ХП);
- перенесенный острый панкреатит в анамнезе;
- доказанный факт злоупотребления алкоголем в панкреатоксических дозах (более 50 мл/сут в перерасчете на чистый этанол в течение периода не менее 1 года);
- доказанная органическая патология билиарного тракта.

Все пациенты, включенные в исследование, имели клинические маркеры ВНПЖ и показатели эластазы-1 кала менее 200 мкг/г. Они были разделены на две группы в зависимости от результатов лабораторной оценки показателей нутритивного статуса. Последняя включала в себя анализ следующих маркеров: общий белок, альбумин, витамины D и B<sub>12</sub>, трансферрин, железо и магний. 1-ю группу составили пациенты с ХП, имеющие признаки ВНПЖ (по данным низких значений эластазного теста) без отклонений в нутритивном статусе. 2-ю группу составили больные ХП с ВНПЖ и низкими значениями эластазы-1 кала и аномальным нутритивным статусом.

В обеих группах пациенты в течение всего времени наблюдения (8–12 мес.) получали ЗФТ с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина (минимикросферы панкреатина – Креон, «Эбботт»), имеющих энтеросолюбильную оболочку, в дозе, скорректированной с учетом степени тяжести ВНПЖ. Так, пациенты с умеренно выраженной экзокринной недостаточностью (эластаза-1 кала 100–200 мкг/г) получали 75–100 тыс. ЕД липазы в сутки, разделенных на несколько приемов; пациенты с

выраженной недостаточностью (эластаза-1 кала менее 100 мкг/г) – не менее 150 тыс. ЕД липазы в сутки.

Уровень витамина D и его динамика до и после ЗФТ оценивались по его основному метаболиту – 25-гидроксивитамину D (25(OH)D) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. Взятие крови у всех пациентов проводилось утром натощак, после как минимум 8 ч ночного периода голодания. Интерпретация результатов проводилась согласно последним рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых (2016 г.) [30].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

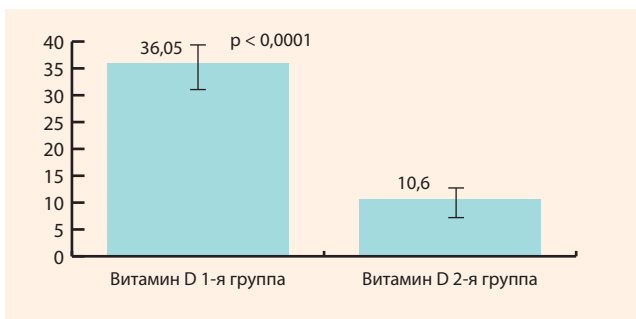
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам комплексного обследования в 1-ю группу вошли 30 пациентов с ХП, из них 11 (36,7%) женщин и 19 (63,3%) мужчин. Средний возраст больных составил 59,0 (53,0–64,0) лет. Средний показатель ИМТ в группе составил 21,455 (19,7000–25,1200) кг/м<sup>2</sup>, а длительность анамнеза ХП – 9,1000 (7,1000–15,0000) года. 2-ю группу составили 28 человек, из них 13 (46,4%) женщин и 15 (53,6%) мужчин. Средний возраст этих больных составил 60,5 (52,0–68,0) года. В свою очередь, средний показатель ИМТ во 2-й группе представлен 19,22 (18,3000–23,8350) кг/м<sup>2</sup>, а длительность анамнеза ХП – 9,6000 (7,0000–13,4000) года. Уровень эластазы достоверно не отличался между группами, однако в общей выборке больных была продемонстрирована достоверная обратная корреляция между длительностью анамнеза и уровнем эластазы ( $r = -0,5626$ ; 95% ДИ  $-0,7167 - -0,3560$ ,  $p < 0,0001$ ).

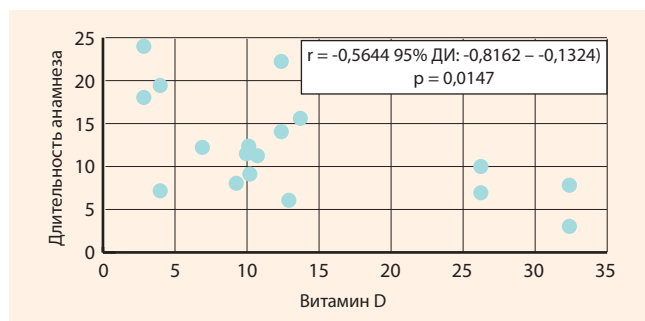
У пациентов 2-й группы (больные с аномальным нутритивным статусом) уровень витамина D оказался достоверно ниже по сравнению с таковым в 1-й группе (больные без отклонений в нутритивном статусе). Так, сывороточный уровень витамина D в 1-й группе составил 36,05 (95% ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл, а во 2-й – 10,6 (95% ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл (рис. 1). При статистиче-

● **Рисунок 1.** Уровень витамина D в обследуемых группах до назначения ЗФТ

● **Figure 1.** Vitamin D levels in the target groups prior to ERT



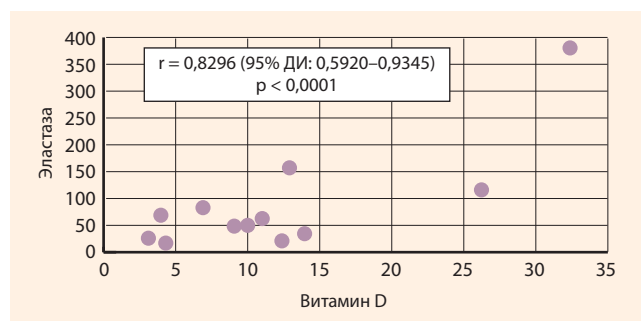
- **Рисунок 2.** Корреляция между длительностью анамнеза и уровнем витамина D во 2-й группе (с аномальным нутритивным статусом)
- **Figure 2.** Correlation between the duration of the present history and vitamin D levels in Group 2 (with abnormal nutritional status)



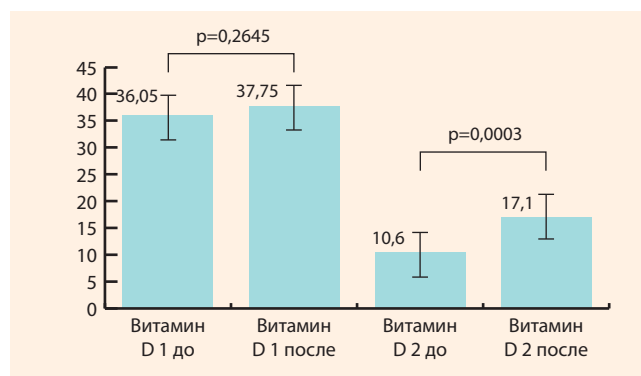
ском анализе взаимосвязей нами была выявлена достоверная обратная корреляция между длительностью анамнеза и уровнем витамина D в группе с аномальным нутритивным статусом ( $r = -0,5644$ ; 95% ДИ  $-0,8162 - -0,1324$ ,  $p = 0,0147$ ) (рис. 2), а также достоверная прямая корреляция между уровнями эластазы и витамина D в группе с аномальным нутритивным статусом ( $r = 0,8296$ ; 95% ДИ  $0,592 - 0,9345$ ,  $p < 0,0001$ ) (рис. 3). Таким образом, чем более выраженной и длительной является ВНПЖ у пациентов с ХП, тем выше риск формирования дефицита витамина D.

Согласно полученным результатам, долгосрочная ЗФТ (8–12 мес.) привела к достоверному повышению уровня витамина D в группе пациентов с аномальным нутритивным статусом с 10,6 (95% ДИ 32,8397–38,9603) нг/мл до 17,1 (95% ДИ 12,0166–23,6232) нг/мл ( $p < 0,0003$ ). Статистически значимой динамики уровня витамина D в 1-й группе пациентов выявлено не было ( $p < 0,2645$ ) (рис. 4). Несмотря на положительную динамику, продемонстрированную во 2-й группе, медиана уровня витамина D осталась в референтном интервале, характерном для дефицита, хоть и приблизилась к нижней границе недостаточности (согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, 2016 г.) [30]. Таким образом, ЗФТ за счет компенсации синдромов мальдигестии и мальабсорбции способствует положительной корректровке уровня витамина D у пациентов с изначальными признаками его дефицита, однако для оптимального корригирования данного состояния в регионах с низкой инсоляцией требуется дополнительный прием пероральных витаминных комплексов.

- **Рисунок 3.** Корреляция между уровнями эластазы и витамина D во 2-й группе (с аномальным нутритивным статусом)
- **Figure 3.** Correlation between elastase and vitamin D levels in group 2 (with abnormal nutrient status)



- **Рисунок 4.** Динамика уровня витамина D у больных ХП на фоне ЗФТ в обследуемых группах
- **Figure 4.** Dynamics of vitamin D level in CP patients against the background of ERT in the studied groups



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, синдром ВНПЖ, помимо низкой инсоляции, можно отнести к одним из основных факторов риска дефицита витамина D в российской популяции пациентов. Раннее выявление и корригирование дефицита витамина D у пациентов с ХП способствует профилактике целого ряда заболеваний, что должно обязательно учитываться врачом при долгосрочном планировании тактики комплексного ведения пациента с ХП. Настоящее исследование показало, что ЗФТ за счет компенсации синдромов мальдигестии и мальабсорбции у пациентов с ХП и ВНПЖ способствует положительной корректровке уровня витамина D у пациентов с изначальными признаками его дефицита.



Поступила/Received 04.04.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гуртовенко И.Ю., Баева Т.А. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: ФКУЗ «ГКГ МВД России», 2014. [Maev I.V., Kucheryavy Y.A., Andreev D.N., Dicheva D.T., Gurtovenko I.Y., Baeva T.A. Chronic pancreatitis: new approaches to diagnosis and therapy. Guidance manual for physicians. Moscow: CCH of the MIA of Russia, 2014.] (In Russ.)
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. М.: ОАО «Издательство «Медицина», издательство «Шико», 2008. Том 2. [Maev I.V., Kucheryavy Y.A. Pancreatic diseases. Moscow: OJSC Publishing House «Medicine», «Shiko» Publishing House, 2008. Volume 2.] (In Russ.)
3. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252-1261.
4. Forsmark C.E. Chronic Pancreatitis. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 10th ed. 2015.



5. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis. *Journal of Nutritional Therapeutics*. 2014;3(3):122-132. doi: 10.6000/1929-5634.2014.03.03.3.
6. Afghani E., Sinha A., Singh V.K. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014;29:295-311.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):81-89. doi: 10.17116/terarkh201688281-89. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Bideeva T.V. Status of nutrition of patients with chronic pancreatitis. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv]*. 2016;88(2):81-89. doi: 10.17116/terarkh201688281-89.] (In Russ.)
8. Martinez-Moneo E., Stigliano S., Hedström A. et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2016 Nov - Dec;16(6):988-994. doi: 10.1016/j.pan.2016.09.008.
9. Hoogenboom S.A., Lekkerkerker S.J., Fockens P., Boermeester M.A., van Hooft J.E. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2016 Sep-Oct;16(5):800-806. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.010.
10. National Osteoporosis Foundation. Physicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, D.C: NOF; 2014.
11. Winzenberg T., Jones G. Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int*. 2013 Feb;92(2):140-150. doi: 10.1007/s00223-012-9615-4.
12. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):1080S-1086S.
13. Anglin R.E., Samaan Z., Walter S.D., McDonald S.D. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013 Feb;202:100-107. doi: 10.1192/bjp.bp.111.106666.
14. Jat K.R. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct*. 2017 Jan;47(1):77-84.
15. Deng Q.F., Chu H., Wen Z., Cao Y.S. Vitamin D and Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Clin Lab Sci*. 2019 Jan;49(1):134-142.
16. Huang S.J., Wang X.H., Liu Z.D. et al. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Dec 28;11:91-102. doi: 10.2147/DDDT.S79870.
17. Iannuzzo G., Forte F., Lupoli R., Di Minno M.N.D. Association of Vitamin D deficiency with peripheral arterial disease: a meta-analysis of literature studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Mar 23. doi: 10.1210/je.2018-00136.
18. Milazzo V., De Metrio M., Cosentino N., Marenzi G., Tremoli E. Vitamin D and acute myocardial infarction. *World J Cardiol*. 2017 Jan 26;9(1):14-20. doi: 10.4330/wjcv.9.1.14.
19. Min M., Patel B., Han S., Bocelli L., Kheder J., Vaze A., Wassef W. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas*. 2018 Sep;47(8):1015-1018. doi: 10.1097/MPA.0000000000001137.
20. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):65-72. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Samsonov A.A., Andreev D.N. Difficulties and mistakes in tactics of chronic pancreatitis patients management. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv]*. 2013;85(2):65-72.] (In Russ.)
21. Маев И.В., Андреев Н.Г., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В. Лечебное питание больных хроническим панкреатитом. Учебно-методическое пособие. М., 2018. [Maev I.V., Andreev N.G., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova E.V. Medical nutrition for patients with chronic pancreatitis. Educational-methodical manual. M., 2018.] (In Russ.)
22. Forsmark C.E. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1282e91.
23. Klapdor S., Denecke A., Klapdor R. Untersuchungen zur adäquaten oralen Substitutionstherapie eines Vitamin-D-Mangels bei Patienten mit Pankreaserkrankung. *Proc Germ Nutr Soc (Abstract)*. 2011;15:99.
24. Klapdor S., Richter E., Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticancer Res*. 2012 May;32(5):1991-8.
25. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобистин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б., Алексеев С.А., Алексеева О.П., Чикунова М.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2014;4(24):70-97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Okhlobystin A.V., Kucheryavyy Yu.A., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Lapina T.L., Osipenko M.F., Simanenkov V.I., Khlynov I.B., Alekseenko S.A., Alekseeva O.P., Chikunova M.V. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. *Russ. Journ. of gastroenterol., hepatol., koloproktol.* 2014;4(24):70-97.] (In Russ.)
26. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеев С.А., Алиева Э.И., Алиханов Р.Б., Бакулин И.Г., Барановский А.Ю., Белобородова Е.В., Белоусова Е.А., Буриев И.М., Быстровская Е.В., Вертянкин С.В., Винокурова Л.В., Гальперин Э.И., Горелов А.В., Гриневич В.Б., Данилов М.В. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: замещающая ферментная терапия. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):80-87. [Khatkov I.E., Maev I.V., Bordin D.S., Kucheryavyy Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A., Alieva E.I., Alikhanov R.B., Bakulin I.G., Baranovsky A. Yu., Beloborodova E.V., Belousova E.A., Buriev I.M., Bystrovskaya E.V., Vertyankin S.V., Vinokurova L.V., Galperin E.I., Gorelov A.V., Grinevich V.B., Danilov M.V. and others. Russian Consensus on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis: Enzyme Substitution Therapy. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv]*. 2017;89(8):80-87.] (In Russ.)
27. Маев И.В., Бидеева Т.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Буеверов А.О. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018; 90(8):81-85. [Maev I.V., Bideeva T.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Buyeverov A.O. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis from the point of view of modern clinical recommendations. *Therapeutic archive [Terapevticheskij arhiv]*. 2018; 90(8):81-85.] (In Russ.)
28. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017 Mar;5(2):153-199.
29. De la Iglesia-García D., Huang W., Szatmary P. et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017 Aug;66(8):1354-1355. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312529.
30. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62(4):60-84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya Zh.E., et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Endocrinology problems [Problemy endokrinologii]*. 2016;62(4):60-84.] (In Russ.)