

4. Mischenko O.Y. Anti-aggregate therapy of ischemic heart disease / Modern pharmacy/. - <http://modern-pharmacy.com.ua/antiagregantna-terapiya-ishemichnoyi-hvorobisertsya>
5. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology / C. Patrono, F. Bachmann, C. Baigentetal. // Europ Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 166–181
6. Lotta L.A. Peyvandi F. Addressing the complexity of cardiovascular disease by design // Lancet. - 2011. – Vol. 377. – P. 356-358
7. Watson SP, Auger JM, McCarty OJ, Pearce AC. GPVI and integrin $\alpha IIb\beta 3$ signaling in platelets // J Thromb Haemost. - 2005. – Vol. 3. – P. 1752–62
8. Ovsyannikova A.N. Analysis of gene polymorphism of hemostasis system in the development of acute cerebral ischemia in patients of young and middle age / Ovsyannikova A.N., Mashin V.V., Belova L.A., Saenko Y.V., Vasitsky N.R., Abramova V.V. // Modern problems of science and education. - 2014. - No. 5. – P. 11-14

Работа поступила в редакцию 18.01.2018 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.37-002: 616.391

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240487>

¹Н. А. Шевченко, ¹Л. М. Бобрик, ¹Р. Е. Бурмака, ²А. И. Кульчицкая

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ МИНЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

¹Одесский национальный медицинский университет, Украина;

²Военно - медицинский клинический центр Южного региона, г. Одесса, Украина

Summary. Shevchenko N. A., Bobrik L. M., Burmaka R. Ye., Kulchitskaya A. I. **AGE-RELATED ASPECTS OF MINERAL INSUFFICIENCY AT CHRONIC PANCREATITIS PATIENTS.** Mineral insufficiency of 218 chronic pancreatitis (CP) patients depending on their biological age has been analyzed. The data obtained prove that in all age-related groups CP is a predictor of a reliable decline of calcium, phosphorus, magnesium, potassium, copper, zinc, iron in blood serum. The decline of the microelement said is especially promoted in the group of the patients over 60 y. o. It has been proved that with the increase of age a tendency to the increase of toxic minerals (lead and cadmium) took place. The data obtained testify that age of CP patients is the predictor of disbalance of mineral exchange and accumulation of toxic minerals that must be taken into account at holiatry schemes forming.

Key words: mineral exchange, microelement, chronic pancreatitis, age-related aspect

Реферат. Шевченко Н. А., Бобрик Л. М., Бурмака Р. Е., Кульчицкая А. И. **ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ МИНЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ.** Представлен анализ обследования минеральной недостаточности у 218 больных хроническим панкреатитом в зависимости от их биологического возраста. Полученные данные свидетельствуют о том, что возраст больных хроническим панкреатитом является предиктором минеральной недостаточности и накопления токсических минералов, что необходимо учитывать при формировании комплексного лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: минеральный обмен, микроэлементы хронический панкреатит, возрастной аспект

Реферат. Шевченко Н. О., Бобрик Л. М., Бурмака Р. Є., Кульчицька Г. І. **ВІКОВІ АСПЕКТИ МІНЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ.** У статті представлено аналіз обстеження мінеральної недостатності у 218 пацієнтів на хронічний панкреатит в залежності від їх біологічного віку. Отримані данні свідчать про те, що вік хворих являється предиктором мінеральної недостатності та накопичення токсичних мінералів, що необхідно враховувати під час складання комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит.

Ключові слова: мінеральний обмін, мікроелементи, хронічний панкреатит, віковий аспект

Вступление. Хронический панкреатит (ХП) относится к заболеваниям с тяжелым течением, приводящее к нарушению всех видов обмена, склонное к рецидивированию и прогрессированию, поражающее людей наиболее трудоспособного возраста, которое часто приводит к развитию рака поджелудочной железы (РПЖ) [3-5, 14]. В структуре злокачественных новообразований органов пищеварительного тракта РПЖ в США и Западной Европы занимает четвертое место, уступая по частоте лишь колоректальному раку и раку желудка. РПЖ наиболее часто регистрируют в возрасте от 50 до 70 лет, причем мужчины болеют в 1,5 раза чаще, чем женщины [1, 10]. По данным медицинской статистики, смертность от РПЖ в Украине в 2,5 раза выше, чем в странах Евросоюза, а продолжительность жизни – на 10 лет меньше, причем ХП чаще всего поражает людей наиболее молодого и трудоспособного возраста [1, 6, 11]. Согласно возрастной классификации ВОЗ (пересмотр 2015 года) выделяют следующие возрастные периоды: от 25 до 44 лет относят к молодому возрасту, 45-64 года - люди среднего возраста, 65-74 лет - люди пожилого возраста, 75-90 лет люди старческого возраста, а после 90 лет – долгожители.

В настоящий момент установлено, что при наличии в анамнезе ХП риск развития РПЖ в течение 20 лет увеличивается в 5 раз. За этими цифрами кроются конкретные проблемы системы здравоохранения Украины, и их решение может спасти тысячи человек [9, 16].

ПЖ является органом, который при длительном воздействии этиологического фактора в присутствии ишемии и гипоксии реагирует снижением функциональной активности, проявляющееся от незначительного изменения структуры до существенной дегенерации железы, что влечет за собой атрофию структурных единиц органа, прогрессирование фиброза тканей железы и формирование собственно ХП [1, 2, 15]. Существенно, что ПЖ обладает колоссальными компенсаторными особенностями, поэтому длительная прогрессирующая внешнесекреторная недостаточность ее вначале клинически проявляется наличием лишь синдрома мальабсорбции, а выраженная трофологическая недостаточность становится очевидной только при тяжелом поражении ПЖ. Хроническим считается панкреатит, при котором морфологические изменения ПЖ сохраняются после прекращения воздействия этиологического агента. Примерно у 1/3 больных с ХП вследствие поражения всех клеток островкового аппарата ПЖ развиваются расстройства углеводного обмена, в результате чего возникает дефицит не только инсулина, но и глюкагона [2, 12]. Основными проявлениями ХП являются боль в животе, метеоризм, диспепсические явления и постоянное снижение функции ПЖ, что приводит в дальнейшем к нарушению всех видов обмена, в том числе дисбалансу минерального обмена.

Минеральный обмен - это совокупность процессов всасывания, усвоения, превращения и выведения веществ, находящихся в организме преимущественно в виде неорганических (минеральных) соединений. Функционально эти вещества в организме связаны с белками, углеводами, липидами, в том числе липидами биологических мембран. Нарушения минерального обмена приводят к развитию тяжёлых патологических состояний - остеопороза, остеомалации, фосфат-диабета, рахита, повышения нервно-мышечной возбудимости и так далее. Концентрация многих минеральных веществ в крови и моче является существенным диагностическим признаком ряда заболеваний, в том числе и ХП.

Основную часть минеральных веществ в организме составляют хлориды, фосфаты и карбонаты калия, кальция, натрия, магния; существенную роль в минеральном обмене играют хлор и фосфор, а также другие микроэлементы. В водных средах организма минеральные соединения находятся в частично или полностью ионизированном состоянии, однако в организме присутствуют и нерастворимые минеральные вещества (например, минеральные компоненты костной, хрящевой и соединительной тканей), в которых сосредоточено около 99% всего кальция, 87% фосфора и 50% магния). Всасываясь в желудочно-кишечном тракте, минеральные вещества попадают в кровь. Многие из них соединяются там с так называемыми транспортными белками (например, трансферринами, церулоплазмином, альбуминами и так далее) и в виде таких комплексов переносятся к местам активного обмена или депонирования. Из организма растворимые в воде минеральные вещества выводятся большей частью с мочой и потом, нерастворимые - с калом [7, 15].

Функции каждого минерального вещества или группы минеральных веществ в организме специфичны, что обуславливает многообразие механизмов регуляции минерального обмена, дисбаланс которого, в свою очередь, ведет к манифестации воспалительных процессов в спровоцированных органах, в том числе и в ПЖ. Повышение содержания магния в крови, например, отмечают при уремии, гипотиреозе, метаболическом ацидозе, гипертонической болезни, артритах и рахите; снижение концентрации магния в крови наблюдается при закупорке желчевыводящих путей, тиреотоксикозе, гиперальдостеронизме. Гипомагниемия отмечают при хроническом алкоголизме, при нарушении процессов всасывания магния в кишечнике, что часто присутствует у больных ХП, а также у беременных и в стрессовых ситуациях [2, 8, 12].

Кальций является важным компонентом физиологического возбуждения секретирующих клеток (например, ацинарных клеток ПЖ или секретирующих эпителиоцитов слизистой оболочки желудка). При нарушении обмена кальция секретирующая паренхима различных органов находится в состоянии гиперфункции, что особенно отражается на кислотозависимых органах, что в свою очередь способствует формированию пептической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, к манифестации острого или хронического панкреатита [7].

На сегодняшний день высокая заболеваемость ХП лиц молодого и трудоспособного возраста, высокая летальность при деструктивных формах острого панкреатита вызывают интерес ученых к разработке новых методов диагностики и поиску эффективных способов лечения. В связи с этим актуальным и перспективным направлением в решении данной проблемы является дальнейшее изучение механизмов патогенеза и формирования трофологической недостаточности (в т.ч. минеральной недостаточности) при ХП с последующей разработкой комплексных программ их коррекции с помощью лечебного питания, медикаментозного и немедикаментозного лечения.

Цель работы – провести лабораторное исследование ряда показателей минерального обмена в крови пациентов хроническим панкреатитом в зависимости от их биологического возраста.

Материалы и методы исследования.

Под нашим наблюдением в период с 2014-2017 гг. находилось 218 больных ХП в возрасте от 18 до 72 лет, стоящих на диспансерном учете в поликлиническом отделении Одесского областного клинического медицинского центра, в Центре первичной медицинской помощи г.Тернополя, поликлиническом отделении Тернопольской городской коммунальной больницы №2. Анализ проводился по данным «Медицинской карты амбулаторного больного» (ф.025/у) и «Медицинской карты стационарного больного» (ф. 003/у).

Распределение всех больных по возрасту согласно с критериями ВОЗ представлено на рис. 1.1.

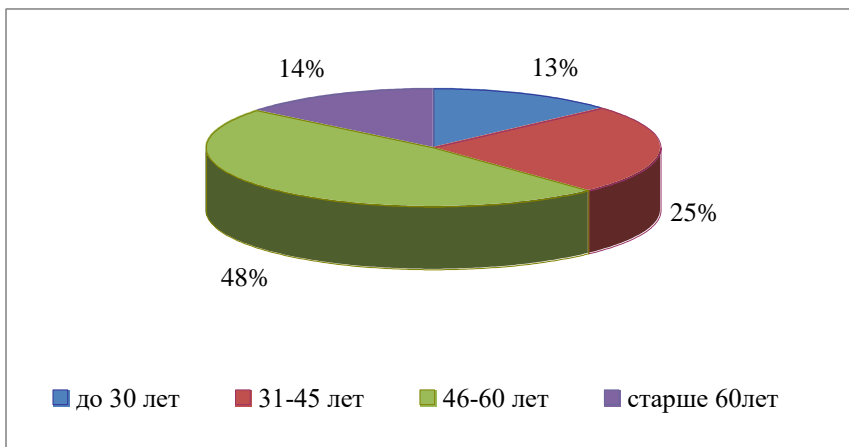


Рис. 1.1. Распределение больных XII по возрасту

Исследование минерального обмена проводилось при помощи определения уровня исследуемых макро- и микроэлементов в сыворотке крови больных XII с применением следующих методик. Кальций в сыворотке крови определяли в реакции образования ионами Ca^{2+} при нейтральном значении pH с арсеназой (III) цветного комплекса (N - 2,20-2,55 ммоль/л). Неорганический фосфор в сыворотке крови определяли при помощи биотестов LАСHEMA в реакции фосфорной кислоты с ванадатом и молибдатом аммония с образованием соединения желтого цвета с последующей фотометрией при длине волны 410 нм (N - 0,81-1,48 ммоль/л). Магний в сыворотке крови (N=0,65-1,03 ммоль/л) определяли при помощи реакции с калмагитом, при которой образуется цветной комплекс, оцениваемый фотометрически. Уровень сывороточного железа определяли реакцией с батофенантролином. Нормой считали уровень 14,3-26,0 мкмоль/л и 10,7-21,5 мкмоль/л для мужчин и женщин соответственно. Калий в сыворотке крови определяли реакцией с тетрафенилборатом с образованием мутной суспензии, нормой считали уровень 3,6-4,8 ммоль/л. Натрий определяли после осаждения его уранилацетатом магния. Уранил-ионы, которые выпали в осадок, образовывали с тиогликолятом окрашенный комплекс. Концентрация натрия была пропорциональна разнице между контрольной и исследуемой пробами. Нормой считали уровень 135-150 ммоль/л [7]. Уровень некоторых микроэлементов (Cu, Zn, Pb, Cd) определяли методом атомно-адсорбционной спектроскопии (ААС), аппаратом фирмы Perkin-Elmer, модель 603, при помощи безэлектродной газорозрядной лампы, детектор которой преобразует световой поток в электрический сигнал, который после первичной обработки на выходе ААС регистрировали как определенную величину поглощения. Главные характеристики определения для аппарата ААС фирмы Perkin-Elmer, модель 603 (граница определения - Сопр., линейная рабочая область - Ср.обл., оптимальная длина волны (Д.в.)) для исследуемых микроэлементов: Кадмий – д.в. – 228,8 нм; Сопр. – 0,001 мкг/мл; Ср.обл. – 2 мкг/мл; Медь - д.в. – 324,8 нм; Сопр. – 0,002 мкг/мл; Ср.обл. – 5 мкг/мл; Свинец - д.в. – 283,3 нм; Сопр. – 0,01 мкг/мл; Ср.обл. – 20 мкг/мл; Цинк - д.в. – 213,9 нм; Сопр. – 0,001 мкг/мл; Ср.обл. – 1 мкг/мл [8, 11].

Обсуждение

В ходе исследования было констатировано, что среди всех больных, вошедших в исследование, женщин было 140 (64,2 %), а мужчин - 78 (35,8 %). Разница по гендерному признаку была статистически достоверной ($p < 0,001$). Полученную тенденцию можно объяснить тем, что исследование проходило в условиях поликлиники, чаще обращались женщины среднего и пожилого возраста, которые больше внимания уделяют своему здоровью.

Распределение мужчин с ХП по возрасту

Группа мужчин По возрасту	Количество в абсолютных числах	% от общего количества больных ХП	% от общего количества больных ХП мужчин
До 45 лет	40	18,4	51,3
46-60 лет	32	14,7	41,0
Старше 60 лет	6	2,7	7,7

Для анализа показателей внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВСН ПЖ) мужчин с ХП, вошедших в обследование, мы распределили по возрастным группам согласно критериям ВОЗ (табл. 1). Анализ показал, что в группе исследования было наибольшее количество молодых мужчин (до 45 лет), а также мужчин трудоспособного возраста (до 60 лет – более 92 %), что доказывает чрезвычайную актуальность проводимого исследования.

Для женщин, на наш взгляд, более точным будет анализ параметров ВСН ПЖ (особенно состояния костного метаболизма) в группах по состоянию репродуктивной функции. Распределение представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение женщин с ХП в зависимости от состояния репродуктивной функции

Группа женщин по репродуктивной функции	Количество в абсолютных числах	% от общего количества больных ХП	% от общего количества больных ХП женщин
Доменопауза	43	19,7	30,7
Менопауза продолжительностью до 10 лет	72	33,0	51,4
Менопауза продолжительностью более 10 лет	25	11,5	17,9

В группе женщин большая часть их находилась в состоянии постменопаузы до 10 лет (более 50 %), а также относилась к трудоспособному возрасту (более 80 %). Таким образом, социально-медицинская актуальность проблемы не вызывает сомнения.

Определяя предикторы формирования минеральной недостаточности при ХП, мы проанализировали исследуемые показатели в разных возрастных группах (табл. 3). Согласно данным табл. 3 можно констатировать, что по мере увеличения биологического возраста больных с ХП отмечалось достоверное снижение содержания минералов в сыворотке крови больных, которое в группе старше 60 лет достигало уровня гипоплементоза по показателям железа, кальция, магния, меди и цинка. По уровню цинка достоверный гипомикроэлементоз констатировали также и в группе больных ХП среднего возраста. Накопление токсических веществ - свинца и кадмия - достоверно увеличивалось, не превышая однако допустимых границ с увеличением возраста больных ХП.

Таким образом, по данным проведенного исследования больных с ХП был установлен дисбаланс микроэлементов во всех обследуемых возрастных группах, который проявлялся микроэлементозом кальция, фосфора, магния, калия, меди, цинка, железа до нижней границы нормы и достоверное увеличение содержания токсических минералов (свинца и кадмия) по сравнению с таким в группе здоровых.

Показатели минерального обмена в группах больных ХП по возрасту

Показатель минерального обмена	Группа контроля (n=20)	Группы больных ХП в возрастном аспекте			
		до 30 лет (n=29)	31-45 лет (n=54)	46-60 лет (n=104)	свыше 60 лет (n=31)
Железо, мкмоль/л	21,59± 0,57	18,78± 0,59*	17,69± 0,69*	16,43± 0,44**	14,44± 0,67** p ₂ <0,05 p ₁ <0,05
Калий, ммоль/л	4,15± 0,11	3,78± 0,12*	4,18± 0,29**	3,95± 0,08*	3,63± 0,07** p ₂ <0,05
Кальций, ммоль/л	2,41± 0,02	2,20± 0,04*	2,21± 0,04*	2,19± 0,03*	2,06± 0,02** p ₂ <0,05 p ₁ <0,05
Фосфор, ммоль/л	1,45± 0,03	1,27± 0,05*	1,13± 0,04**	1,12± 0,03**	0,98± 0,05** p ₂ <0,001 p ₁ <0,001
Магний, ммоль/л	1,08± 0,04	0,84± 0,03*	0,85± 0,02*	0,79± 0,04*	0,68± 0,05** p ₂ <0,001 p ₁ <0,05
Медь, мкмоль/л	13,76± 0,48	17,12± 0,16*	17,28± 0,48*	12,32± 1,44**	6,72± 1,03** p ₂ <0,001 p ₁ <0,001
Цинк, мкмоль/л	10,42± 0,10	9,02± 0,54*	8,54± 0,52*	7,36± 0,54**	2,61± 0,19** p ₂ <0,001 p ₁ <0,001
Свинец, мкмоль/л	0,55± 0,04	0,86± 0,15*	1,12± 0,15*	1,32± 0,12**	1,58± 0,06** p ₂ <0,05 p ₁ <0,05
Кадмий, мкмоль/л	0,012± 0,002	0,020± 0,008	0,023± 0,008*	0,032± 0,010*	0,075± 0,010** p ₂ <0,05 p ₁ <0,001

Примечание: 1. * - достоверность различия относительно группы контроля (p<0,001);
2. ** - достоверность различия относительно группы больных ХП до 30 лет (p<0,05);
3. p₁ – достоверность различия относительно группы больных ХП 31-45 лет;
4. p₂ – достоверность различия относительно группы больных ХП 46-60 лет.

Выводы:

1) У больных ХП во всех возрастных группах в ходе обследования выявлено достоверное (p<0,001) снижение кальция, фосфора, магния, калия, меди, цинка, железа в сыворотке крови до уровня нижней границы нормы;

2) в группе больных старше 60 лет констатировали состояние гипоминераломии по уровню кальция, фосфора, магния, калия, меди, цинка, железа (p<0,001), что требует их коррекции;

3) с увеличением возраста пациентов установлена тенденция ($p < 0,05$) к повышению содержания токсических минералов (свинца и кадмия) по сравнению с таким в группе здоровых;

4) возраст больных с хроническим панкреатитом является предиктором минеральной недостаточности и накопления токсических минералов (свинца и кадмия), что необходимо учитывать при формировании комплексного лечения.

Перспективы дальнейших исследований: в дальнейшем планируем разработать программы комплексного лечения больных с хроническим панкреатитом в зависимости от возраста и глубины трофологической недостаточности.

Литература:

1. Бабінець Л. С. Оцінка клінічної симптоматики та загального стану хворих на хронічний панкреатит в амбулаторній практиці / О. І. Криськів, Ю. В. Коваль, Ю. Я Коцаба, Т. С. Литвинюк // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2011. – С. 8.

2. Бараков А. Г. Лечение больных хроническим панкреатитом в амбулаторно-поликлинических условиях / А. Г. Бараков // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2007. – №5. – С. 71–72.

3. Гриневич В. Б. Проблема хронического панкреатита с позиции терапевта и хирурга / В. Б. Гриневич, Н. А. Майстренко [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12, №2. – С. 35–53.

4. Губергриц Н. Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: этиопатогенетические варианты и лечение / Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №3 (13). – С. 24–32.

5. Дронов А. И., Крючина Е. А., Добуш Р. Д. (2011) Комплексное лечение рака поджелудочной железы // Український журнал хірургії.- 2011.- № 4 (13). – С. 20–24.

6. Кітура О. Є. Вплив лікування на якість життя хворих на хронічний панкреатит [Електронний ресурс] / О. Є. Кітура // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 3(1). – С. 100–103. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/j-pdf/Vpbm_2013_3\(1\)_23.pdf](http://nbuv.gov.ua/j-pdf/Vpbm_2013_3(1)_23.pdf)

7. Клінічна біохімія : [підручник] / за заг. ред. Г. Г. Луньової.- К. : Атіка, 2013.-1156 с.

8. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика : [учеб. пособ.] / А. А. Кишкун.- М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с.

9. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Горох Є. Л. Рак в Україні 2009–2010 . Бюлетень національного канцер- реєстру України.- 2011.- №12. – С. 21–24

10. Alrawashdeh W., Kocher H. (2010) Pancreatic Cancer. Clin. Evid., 54. 409 p.11. Ramesh H. (2010) Management of pancreatic cancer: current status and future directions. Indian J. Surg., 72: 285–289.

11. Ettl O., Post S., Neuhaus P. et al. (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer, a randomized controlled trial. Jama, 297: 267–277.

12. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. Geneva: World Health Organization; 2004 (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>, accessed 6 May 2015).

13. Ishikawa O. (1996) Surgical technique, curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of pancreas. Hepatogastroenterol, 43: 320–325.

14. Jemal A., Siegel R., Ward E. et. al. (2009) Cancer Statistics. CA Cancer J. Clin. 705 p.

15. Machado M.A., Surjan R.C., Nishinari K. et. el. (2009) Iliac-hepatic arterial bypass for compromised collateral flow during modified Appleby operation for advanced pancreatic cancer. Eur. J. Surg. Oncol. 956 p.

16. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic Pancreatitis // Am Fam Physician.-2007.- Vol. 76.- №11.-P.1679-1688.

References:

1. Babinets L.S. There is an estimation of clinical symptomatology and general of patients with a chronic pancreatitis in ambulatory practice / O.I. Kriskiv, U.V. Koval, U.Y. Kotsaba, T.S. Litvinuk // Achievements of clinical and experimental medicine. – 2011. – P. 8.

2. Barakov A. G. Treatment of patients a chronic pancreatitis is in ambulatory-polclinic terms / A.G. Baracov // Experimental and clinical hepatology. - 2007. – №5. – P. 71–72.

3. Grinevich V.B. Problem of chronic pancreatitis from position of internist and surgeon / V.B. Grinevich, N.A. Maistrenko [et al.] // Medical academic magazine. – 2012. – Vol. 12, №2. – P. 35–53.
4. Gubergrits N. B. Exocrine insufficiency of pancreas : nosotropic variants and treatment / N.B. Gubergrits // Modern gastroenterology. – 2013. - №3 (13). – P. 24-32.
5. Dronov A.I., Kryuchina E.A., Dobush R.D. (2011) Holiatry of chasse of pancreas. Ukrainian magazine of surgery, 4 (13): 20–24.
6. Kitura O. E. Influence of treatment is on quality of life of patients with a chronic pancreatitis [Electronic resource] / O. E. Kitura // Announcer of problems of biology and medicine. – 2013. – Prod. 3(1). – C. 100–103. Access mode: [http://nbuv.gov.ua/j-pdf/Vpbm_2013_3\(1\)_23.pdf](http://nbuv.gov.ua/j-pdf/Vpbm_2013_3(1)_23.pdf)
7. Clinical biochemistry: [textbook] / after a gen. rel. G.G. Lunovoy.- K. : Atica, 2013.- 1156 p.
8. Kishkun A.A. Clinical laboratory diagnostics: [train aid.] / A.A. Kishkun.- M. : GEOTAR-Media, 2008.-720 p.
9. Fedorenko Z.P., Gulak L.O., Goroeh E.L. (2011) Cancer is in Ukraine 2009–2010 . Bulletin of national cancer- register of Ukraine, №12.
10. Alrawasdeh W., Kocher H. (2010) Pancreatic Cancer. Clin. Evid., 54. 409 p.11. Ramesh H. (2010) Management of pancreatic cancer: current status and future directions. Indian J. Surg., 72: 285–289.
11. Eittle O., Post S., Neuhaus P. et al. (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer, a randomized controlled trial. *Jama*, 297: 267–277.
12. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. Geneva: World Health Organization; 2004 (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>, accessed 6 May 2015).
13. Ishikawa O. (1996) Surgical technique, curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of pancreas. *Hepatogastroenterol*, 43: 320–325.
14. Jemal A., Siegel R., Ward E. et. al. (2009) Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clin.* 705 p.
15. Machado M.A., Surjan R.C., Nishinari K. et. el. (2009) Iliac-hepatic arterial bypass for compromised collateral flow during modified Appleby operation for advanced pancreatic cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 956 p.
16. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic Pancreatitis // *Am Fam Physician.*-2007.- Vol. 76.- №11.-P.1679-1688.

Работа поступила в редакцию 20.01.2018 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования