

Дербак Марія Антонівна,
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри факультетської терапії,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
mariana.derbak@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>
м. Ужгород, Україна

Бучок Ольга Володимирівна,
аспірант кафедри факультетської терапії,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
olha.buchok@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0001-5502-5158>
м. Ужгород, Україна

Оцінка зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на хронічний гепатит С

Вступ. Захворювання біліарної системи викликають хронічний панкреатит (ХП) у 25–40 % випадків. Поєднання ХП з хронічним гепатитом С (ХГС) є розповсюдженим проявом мультиорганної патології. Розповсюдженість ХП у хворих на ХГС встановити вкрай важко, особливо за латентного або малосимптомного перебігу, а також при вторинних його формах.

Мета роботи. Оцінити зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози (ПЗ) та виявити особливості клінічного перебігу ХГС у цих хворих.

Матеріали і методи. У дослідження включені 148 хворих, які були розділені на: 1 група – 72 хворих на ХГС+ХП, 2 гр. – 48 хворих на ХГС та 3 гр. – 28 хворих на ХП. Екзокринна функція ПЗ оцінювалася за результатами копроскопії калу та панкреатичної фекальної еластази-1 (ФЕ-1), яку досліджували за допомогою ІФА, використовуючи тест-системи фірми ScheBo® Biotech AG (Німеччина). Інтерпретацію результатів проводили за такою градацією: рівень ФЕ-1 у калі більше 200 мкг/г калу – збережена зовнішньосекреторна функція ПЗ; 150–200 мкг/г калу – легка ступінь зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ; 100–150 мкг/г калу – помірна ЗСН ПЗ; менше 100 мкг/г калу – тяжка ЗСН ПЗ.

Результати досліджень. За результатами копроскопії у хворих на ХГС + ХП стеаторея виявлена у 27,8% (20/72), креаторея – у 29,2% (21/72) випадків, що достовірно частіше ніж у хворих на ХГС ($p=0,027$ та $p=0,002$) та хворих на ХП. У 72,2% (52/72) хворих на ХГС+ХП діагностовано нижчі за норму рівні ФЕ-1, що відповідають: ЗСН ПЗ легкого ступеня у 40,3% (29/72) випадків, помірного – у 23,6% (17/72) та тяжкого – у 8,3% (6/72) осіб. У 27,8% (20/72) хворих на ХГС було діагностовано ХП із збереженням зовнішньосекреторної функції.

Серед клінічних симптомів у хворих на ХГС+ХП на першому місці за частотою спостерігали скарги на здуття живота після їди, які виявлені у 75,0% (54/72), на відміну від хворих на ХГС без ХП, де ця скарга зареєстрована у 22,9% (11/48). При ХГС без ХП на першому місці за частотою відмічається важкість та біль у правому підребер'ї, що пов'язано із гепатомегалією, яка виявлена у 64,6% (31/48) випадків. У 52,1% (25/48) хворих на ХГС без ХП виявлялись інші симптоми, характерні для біліарної патології. У більшості пацієнтів з ХГС+ХП мали місце розлади випорожнення: схильність до проносів спостерігали у 16,7% (12/72); закрепи – у 29,2% (21/72); чергування закрепів та проносів – у 22,2% (16/72) випадків та у 31,9% (23/72) випадків випорожнення були нормальними. У хворих на ХГС без ХП такі розлади зареєстровані у 22,9% (11/48) осіб: схильність до проносів спостерігали у 4,2% (2/48); закрепи – 12,5% (6/48); у 6,3% (3/48) випадків – чергування закрепів та проносів. У хворих на ХП такі розлади зареєстровані: схильність до проносів – у 36,0% (9/25); закрепи – 14,3% (7/48); у 24,0% (6/25) випадків – чергування закрепів та проносів.

Висновки. 1. У 40,3% хворих на ХГС поєднаний із ХП спостерігається легкий ступінь зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, а у 27,8% хворих ХП протікає латентно із збереженою екзокринною функцією ПЗ.

2. Серед клінічних симптомів у 75,0% хворих на ХГС поєднаний з ХП на першому місці за частотою є метеоризм та болі в проекції голівки підшлункової залози, водночас у хворих на ХГС без ХП переважає важкість та біль у правому підребер'ї, на які скаржаться 91,4% осіб. Розлади випорожнення характеризуються переважанням закрепів у 29,2% у хворих на ХГС поєднаний з ХП проти 12,5% та 14,3% у хворих на ХГС та ХП відповідно.

Ключові слова: хронічний гепатит С, хронічний панкреатит, панкреатична фекальна еластаза-1, стеаторея, зовнішньосекреторна недостатність.

Derbak Mariia Antonivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, State Higher Educational Institution “Uzhhorod National University”, mariana.derbak@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>, Uzhhorod, Ukraine

Buchok Olha Volodymyrivna, Postgraduate student, Department of Faculty Therapy, State Higher Educational Institution “Uzhhorod National University”, olha.buchok@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-5502-5158>, Uzhhorod, Ukraine

Assessment of the exocrine function of the pancreas in patients with chronic hepatitis C

Introduction. Diseases of the biliary system cause chronic pancreatitis (CP) in 25–40% of cases. The combination of CP with chronic hepatitis C (CHC) is a common manifestation of multiorgan pathology. It is extremely difficult to establish the prevalence of CP in patients with CHC, especially in the case of a latent or mildly symptomatic course, as well as in its secondary forms.

The purpose of the study. To assess the exocrine function of the pancreas and to reveal the features of the clinical course of CHC in these patients.

Object and research methods. The study included 148 patients who were divided into: 1 group – 72 patients with CHC+CP, group 2 – 48 patients with CHC and group 3 – 28 patients with CP. The exocrine function of the pancreas was evaluated based on the results of fecal coproscopy and pancreatic fecal elastase-1 (FE-1), which was studied by means of ELISA, using the test systems of ScheBo® Biotech AG (Germany). The interpretation of the results was carried out according to the following gradation: the level of FE-1 in feces is more than 200 µg/g of feces – the exocrine secretory function of the pancreas is preserved; 150–200 µg/g of feces – a mild degree of exocrine pancreatic insufficiency (EPI); 100–150 mcg/g of feces – moderate EPI; less than 100 µg/g of feces – severe EPI.

Research results. According to the results of coproscopy, steatorrhea was found in 27.8% (20/72) and creatorrhea in 29.2% (21/72) of patients with CHC + CP, which is significantly more often than in patients with CHC ($p=0.027$ and $p=0.002$) and patients with CP. In 72.2% (52/72) of patients with CHC+CP, lower than normal levels of FE-1 were diagnosed, corresponding to: EPI of mild degree in 40.3% (29/72) of cases, moderate – in 23.6% (17/72) and severe – in 8.3% (6/72) of people. 27.8% (20/72) of CHC patients were diagnosed with CP with preservation of exocrine function.

Among the clinical symptoms in patients with CHC+CP, complaints of bloating after meals were observed in the first place in terms of frequency, which were found in 75.0% (54/72), in contrast to patients with CHC without CP, where this complaint was registered in 22.9% (11/48). With CHC without CP, heaviness and pain in the right hypochondrium, which is associated with hepatomegaly, is the most frequently noted in 64.6% (31/48) cases. 52.1% (25/48) of CHC patients without CP had other symptoms characteristic of biliary pathology. Most patients with CHC+CP had defecation disorders: propensity to diarrhea was observed in 16.7% (12/72); constipation – in 29.2% (21/72); alternating constipation and diarrhea – in 22.2% (16/72) of cases and in 31.9% (23/72) of cases, bowel movements were normal. In patients with CHC without CP, such disorders were registered in 22.9% (11/48) of people: propensity to diarrhea was observed in 4.2% (2/48); constipation – 12.5% (6/48); in 6.3% (3/48) of cases – alternating constipation and diarrhea. The following disorders were registered in patients with CP: tendency to diarrhea – in 36.0% (9/25); constipation – 14.3% (7/48); in 24.0% (6/25) of cases – alternating constipation and diarrhea.

Conclusions. 1. In 40.3% of patients with CHC combined with CP, a mild degree of exocrine insufficiency of the pancreas is observed, and in 27.8% of patients, CP is latent with preserved exocrine function of the pancreas.

2. Among the clinical symptoms in 75.0% of patients with CHC combined with CP, flatulence and pain in the projection of the head of the pancreas are the most frequent, while in patients with CHC without CP, heaviness and pain in the right hypochondrium prevail, which 91.4% of people complain of. Defecation disorders are characterized by the prevalence of constipation in 29.2% of patients with CHC combined with CP versus 12.5% and 14.3% in patients with CHC and CP, respectively.

Key words: chronic hepatitis C, chronic pancreatitis, pancreatic fecal elastase-1, steatorrhea, exocrine insufficiency.

Вступ. Хронічний панкреатит (ХП) відноситься до хвороб, число яких непинно зростає у всьому світі. За останні роки відмічений неухильний ріст захворюваності підшлункової залози (ПЗ), що уражують щорічно 4–12 чоловік із 100 тис. населення [1; 2].

Серед захворювань органів травлення ХП відзначають у 5–9% випадків [3; 4]. У Польщі захворюваність на ХП становить 5 випадків, у Фінляндії – 13,4 випадки на 100 тис. населення, а поширеність в США – від 42 до 73 на 100 тис. населення [5]. Медико-соціальне значення хронічного панкреатиту визначається його прогресуючим перебігом, формуванням ранніх ускладнень (30%), летальність при яких досягає 5,1% [6–8]. Результати численних досліджень свідчать про те, що зовнішньосекреторна недостатність у 35–50% хворих на ХП виникає через 10–15 років [1; 9; 10]. Особливістю ХП є його схильність до поєднання з іншими захворюваннями [6; 11–14]. Захворювання біліарної системи викликають хронічний панкреатит у 25–40% випадків [15; 16]. До формування хронічного панкреатиту також призводять супутні хронічні захворювання травної системи, аліментарна недостатність, дефіцит білка в дієті, психологічні фактори, стрес, вірусні інфекції (епідемічний паротит, інфекційний мононуклеоз, вірусний гепатит) [14–20]. Поєднання ХП з хронічним гепатитом С (ХГС) є одним з розповсюджених проявів мультиорганної патології. Розповсюдженість ХП у хворих на ХГС встановити вкрай тяжко, особливо за латентного або малосимптомного перебігу, а також при вторинних

формах. Зумовлюється подібне тим, що захворювання маскується симптомами первинного захворювання, на тлі якого відбувається його формування. Про непинно прогресуючий перебіг ХП засвідчує висока летальність: впродовж 10 років після встановлення діагнозу вона складає 20%, а за 25-річний термін – до 50% [21–23].

На сьогоднішній день проводяться ряд досліджень, присвячених ролі ВГС у розвитку ураження багатьох органів і систем, зокрема і питання оцінки впливу HCV-інфекції на β – клітини ПЗ та секрецію інсуліну, проте залишається не до кінця вивченою екзокринна функція ПЗ у хворих на ХГС.

Мета роботи. Оцінити зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози та виявити особливості клінічного перебігу хронічного гепатиту С у цих хворих.

Матеріали і методи. У дослідження включені 148 хворих, які були розділені на: 1 група – 72 хворих на ХГС+ХП, 2 гр. – 48 хворих на ХГС та 3 гр. – 28 хворих на ХП. Хворі були віком від 18 до 70 років та всі підписували інформовану згоду на проведення досліджень, структура якої відповідала офіційно узгодженій, а самі дослідження – вимогам Гельсінської декларації (1975 р.) з перескладанням, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та відповідним законам України і положенню ВООЗ. Дослідження схвалено локальною етичною комісією ДВНЗ «УжНУ» (протокол №6/2 від 07.09.2021 р.).

Наукове дослідження виконано в рамках загальнокафедральної теми «Поєднана патологія і корекція порушень гомеостазу жителів Карпатського регіону з врахуванням дії несприятливих факторів», № держреєстрації 0121U110808 кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Діагноз ХГС був виставлений відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду та верифікований виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного та неструктурних білків HCV (antiHCV IgG +) серологічним методом ІФА, а також індикацією у крові досліджуваних РНК HCV + методом ПЛР з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Тестування проводилися на термоциклері з системою детекції продуктів ПЛР у режимі реального часу «iQ 5», Bio-Rad, США. Загальноклінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводилися у агестованих лабораторіях ЦМКЛ м.Ужгород, КНП «ОКІЛ» ЗОР та комерційних лабораторіях («Діла» та «Астра-Діа»). Показники біохімічного аналізу крові – загальний білірубін та його фракції, загальний білок та фракції, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора та оригінальних реактивів ChemWell, Awareness Technology INC (США).

Ступінь активності патологічного процесу встановлювали за рівнем підвищення активності АлАТ, згідно міжнародної класифікації захворювань печінки (Лос-Анджелес, 1994). Ступінь фіброзу та стеатозу печінки визначали за допомогою неінвазивного методу діагностики – ФіброМакс, що включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест та проводиться компанією BioPredictive (Paris, France) Також хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) за загальноприйнятою методикою. Усім пацієнтам було проведено копроскопію калу, де поява незначної кількості нейтрального жиру, змінених м'язових волокон та позаклітинного крохмалю дозволила запідозрити порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) та формування хронічного панкреатиту (ХП).

Діагноз ХП встановлювали відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989) з доповненнями та уточненнями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, а також за Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті». Екзокринна функція ПЗ оцінювалася за результатами панкреатичної фекальної еластази-1 (ФЕ-1), рівень якої досліджували за допомогою ІФА, використовуючи тест-систему фірми ScheBo® Biotech AG (Німеччина). Інтерпретацію результатів проводили за такою градацією: рівень ФЕ-1 у калі більше 200 мкг/г калу – збережена зовнішньосекреторна функція ПЗ; 150–200 мкг/г калу – легка ступінь зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ; 100–150 мкг/г калу – помірна ЗСН ПЗ; менше 100 мкг/г калу – тяжка ЗСН ПЗ.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалися за допомогою комп'ютерної програми Jamovi 2.3.21, Microsoft Excel, Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Оцінка функціонального стану ПЗ ґрунтувалася на прямому та непрямому виявленні ознак зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. За результатами копроскопії у хворих на ХГС+ХП стеаторея виявлена у 27,8% (20/72), креаторея – у 29,2% (21/72) випадків, що достовірно частіше, ніж у хворих на ХГС ($p=0,027$ та $p=0,002$) та хворих на ХП. Порушення екзокринної функції ПЗ оцінювалися за допомогою визначення панкреатичної еластази-1 у калі. Отримані дані показали, що у 72,2% (52/72) хворих на ХГС+ХП спостерігаються нижчі за норму рівні ФЕ-1, що відповідають: ЗСН ПЗ легкого ступеня у 40,3% (29/72) випадків, помірного – у 23,6% (17/72) та тяжкого – у 8,3% (6/72) осіб. У 27,8% (20/72) хворих на ХГС було діагностовано ХП із збереженням зовнішньосекреторної функції. Ступінь вираженості амілореї була дещо вищою у хворих на ХГС з ХП (у 25,4%), але без достовірних відмінностей.

Серед клінічних симптомів у хворих на ХГС+ХП на першому місці за частотою спостерігали скарги на здуття живота після їжі, які виявлені у 75,0% (54/72), на відміну від хворих на ХГС без ХП, де ця скарга зареєстрована у 22,9% (11/48) та у хворих на ХП – 72,0% (18/25). При ХГС без ХП на першому місці за частотою відмічається важкість та біль у правому підбер'ї, що пов'язано із гепатомегалією, яка виявлена у 64,6% (31/48) випадків. У 52,1% (25/48) хворих на ХГС без ХП виявлялись інші симптоми, характерні для біліарної патології. У більшості пацієнтів з ХГС+ХП мали місце розлади випорожнення: схильність до проносів спостерігали у 16,7% (12/72); закрепи – у 29,2% (21/72); чергування закрепів та проносів – у 22,2% (16/72) випадків та у 31,9% (23/72) випадків випорожнення були нормальними. У хворих на ХГС без ХП такі розлади зареєстровані у 22,9% (11/48) осіб: схильність до проносів спостерігали у 4,2% (2/48); закрепи – 12,5% (6/48); у 6,3% (3/48) випадків – чергування закрепів та проносів. У хворих на ХП такі розлади зареєстровані: схильність до проносів – у 36,0% (9/25); закрепи – 14,3% (7/48); у 24,0% (6/25) випадків – чергування закрепів та проносів.

Хоча копрологічне дослідження в цілому має невисоку інформативність, однак, поява навіть незначної кількості нейтрального жиру, змінених м'язових волокон та позаклітинного крохмалю в стільці у хворих на ХГС є досить специфічною ознакою і дозволяє запідозрити ХП з подальшим цілеспрямованим обстеженням хворих. Отримані нами дані підтверджуються дослідженнями ряду науковців, які довели факт реплікації ВГС поза печінкою, а саме в підшлунковій залозі [19; 20; 24]. Це сприяє розумінню патогенезу багатосистемності ураження, а саму HCV-інфекцію дозволяє розглядати не як хворобу печінки, а як системну інфекцію, що і пояснює один з механізмів розвитку недостатності

екзокринної функції ПЗ. Дані щодо ураження ПЗ вірусом гепатиту С узгоджуються із даними отриманими іншими науковцями [13; 19], які довели, що супутній ХГС погіршує перебіг ХП, про що свідчать достовірні негативні зміни у показниках зовнішньосекреторної діяльності ПЗ [9; 25].

Наслідком порушення екзокринної діяльності ПЗ є не тільки різноманітні диспептичні розлади, але й порушення мікроекології шлунково-кишкового тракту, що розвивається на цьому фоні, у тому числі мікробіоценозу товстої кишки, з формуванням дисбактеріозу кишечника, який ускладнює перебіг основного захворювання. Ферментативна недостатність ПЗ веде до порушень процесів травлення та потрапляння до порожнини кишки не до кінця перетравлених харчових інгредієнтів, що є поживним середовищем для мікро-

бної флори [12; 26; 27], внаслідок чого можливе формування дисбіозу кишківника у хворих на ХГС.

Висновки. 1. У 40,3% хворих на ХГС поєднаний із ХП спостерігається легкий ступінь зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, а у 27,8% хворих ХП протікає латентно із збереженою екзокринною функцією ПЗ.

2. Серед клінічних симптомів у 75,0% хворих на ХГС поєднаний з ХП на першому місці за частотою є метеоризм та болі в проекції голівки підшлункової залози, водночас у хворих на ХГС без ХП переважає важкість та біль у правому підребер'ї, на які скаржаться 91,4% осіб. Розлади випорожнення характеризуються переважанням закрепів у 29,2% у хворих на ХГС поєднаний з ХП проти 12,5% та 14,3% у хворих на ХГС та ХП відповідно.

Перспективи подальших досліджень. Наступними дослідженнями є вивчення дисбіозу кишківника у хворих на ХГС+ХП.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Дербак М.А. – загальне керівництво роботи, розробка концепції дослідження, формулювання мети роботи, редагування тексту статті;

Бучок О.В. – ідея роботи, збір матеріалу дослідження, статистична обробка отриманих результатів, аналіз та узагальнення даних, написання тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

- De La Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017 Aug;66(8):1354.1-1355 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312529
- Bhullar FA, Faghih M, Akshintala VS, Ahmed AI, Lobner K, Afghani E, et al. Prevalence of primary painless chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2022 Jan;22(1):20–9 DOI: 10.1016/j.pan.2021.11.006
- DeWitt JM, Al-Haddad MA, Easler JJ, Sherman S, Slaven J, Gardner TB. EUS pancreatic function testing and dynamic pancreatic duct evaluation for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2021 Feb;93(2):444–53 DOI: 10.1016/j.gie.2020.06.029
- Sperti C, Moletta L. Staging chronic pancreatitis with exocrine function tests: Are we better? *World J Gastroenterol*. 2017 Oct 14;23(38):6927–30 DOI: 10.3748/wjg.v23.i38.6927
- Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2422 DOI: 10.1001/jama.2019.19411
- Beas R, Riva-Moscato A, Ribaldo I, Chamberg-Michilot D, Norwood DA, Karkash A, et al. Prevalence of depression among patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2023 May;47(5):102115 DOI: 10.1016/j.clinre.2023.102115
- Gandhi S, De La Fuente J, Murad MH, Majumder S. Chronic Pancreatitis Is a Risk Factor for Pancreatic Cancer, and Incidence Increases With Duration of Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022 Mar;13(3):e00463 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000463
- Ul Ain Q, Bashir Y, Kelleher L, Bourne DM, Egan SM, McMahon J, et al. Dietary intake in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2021 Sep 14;27(34):5775–92 DOI: 10.3748/wjg.v27.i34.5775
- Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):349–54 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000459
- Ratnayake CBB, Kamarajah SK, Loveday BPT, Nayar M, Oppong K, White S, et al. A Network Meta-analysis of Surgery for Chronic Pancreatitis: Impact on Pain and Quality of Life. *J Gastrointest Surg*. 2020 Dec;24(12):2865–73 DOI: 10.1007/s11605-020-04718-z
- Sarkar S, Sarkar P, M R, Hazarika D, Prasanna A, Pandol SJ, et al. Pain, depression, and poor quality of life in chronic pancreatitis: Relationship with altered brain metabolites. *Pancreatol*. 2022 Sep;22(6):688–97 DOI: 10.1016/j.pan.2022.06.007
- Akshintala VS, Talukdar R, Singh VK, Goggins M. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(2):290–5 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.045
- Babinets LS, Shaihen OR, Homyn HOI, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. *Wiad Lek*. 2019 Apr;72(4):595–9 DOI: 10.36740/WLek201904117

14. Pawełczyk A. Consequences of extrahepatic manifestations of hepatitis C viral infection (HCV). *Postępy Hig Med Dośw.* 2016 Apr 21;70:349–59 DOI: 10.5604/17322693.1199988
15. Vege SS, Chari ST. Chronic Pancreatitis. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 2022 Mar 3;386(9):869–78 DOI: 10.1056/NEJMcp1809396
16. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *The Lancet.* 2020 Aug;396(10249):499–512 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0
17. Simons-Linares CR, Imam Z, Chahal P. Viral-Attributed Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2021 Jul;66(7):2162–72 DOI: 10.1007/s10620-020-06531-9
18. Imam Z, Simons-Linares CR, Chahal P. Infectious causes of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology.* 2020 Oct;20(7):1312–22 DOI: 10.1016/j.pan.2020.08.018
19. Blackard JT, Kong L, Lombardi A, Homann D, Hammerstad SS, Tomer Y. A preliminary analysis of hepatitis C virus in pancreatic islet cells. *Virology.* 2017 Dec;14(1):23 DOI: 10.1186/s12985-017-0905-3
20. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, Roccatello D, Pozzato G, Nevola R, et al. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses.* 2021 Nov 9;13(11):2249 DOI: 10.3390/v13112249
21. Pancreatic DNase [Internet]. July 27, 2016 [cited 2023 Jul 21]. Available from: <https://www.pancreapedia.org/molecules/pancreatic-dnase> DOI: 10.3998/panc.2016.11
22. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2020 Mar;39(3):612–31 DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.004
23. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Mar;16(3):175–84 DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5
24. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* 2019 Mar 28;7(X):1–11 DOI: 10.14218/JCTH.2018.00049
25. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019 Mar;Volume 12:129–39 DOI: 10.2147/CEG.S168266
26. Capurso G, Signoretti M, Archibugi L, Stigliano S, Delle Fave G. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United Eur Gastroenterol J.* 2016 Oct;4(5):697–705 DOI: 10.1177/2050640616630117
27. El Kurdi B, Babar S, El Iskandarani M, Bataineh A, Lerch MM, Young M, et al. Factors That Affect Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019 Sep;10(9):e00072 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000072