

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.
Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Гаврилина Наталия Сергеевна

**ТРОФОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ПАНКРЕАТИТОМ И СПОСОБЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Ильченко Людмила Юрьевна

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА	9
1.1. Определение и эпидемиология	9
1.2. Этиология хронического панкреатита	10
1.3. Классификация хронического панкреатита	13
1.4. Клиническая картина хронического панкреатита	17
1.5. Синдром трофологической недостаточности при хроническом панкреатите ...	18
1.5.1. Общие понятия о трофологическом статусе и синдроме трофологической недостаточности	18
1.5.2. Диагностика трофологической недостаточности	22
1.5.3. Трофологическая недостаточность и хронический панкреатит	23
1.6. Качество жизни пациентов, страдающих хроническим панкреатитом	26
1.7. Терапия хронического панкреатита	26
1.7.1. Образ жизни и диетические рекомендации	27
1.7.2. Лечение болевого синдрома при хроническом панкреатите	27
1.7.3. Лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы	28
1.7.4. Коррекция трофологической недостаточности при хроническом панкреатите	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Дизайн исследования	32
2.2. Клиническая характеристика пациентов	33
2.3. Методы исследования	35
2.3.1 Клинические и параклинические методы исследований	35
2.3.2. Лабораторные методы исследования	41
2.3.3. Инструментальные методы обследования	43
2.4. Статистический анализ	43
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ	45
ГЛАВА 3. СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ	45
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО И АЛКОГОЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТА	51

4.1. Клиническая характеристика пациентов с хроническим панкреатитом	51
4.2. Данные лабораторного обследования пациентов с хроническим панкреатитом	55
4.3. Результаты инструментального обследования пациентов	59
4.4. Синдром избыточного бактериального роста у пациентов с хроническим панкреатитом	61
4.5. Определение трофологической недостаточности у больных хроническим панкреатитом	61
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ТРОФОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ	69
5.1. Динамика клинического состояния больных хроническим панкреатитом	69
5.2. Динамика лабораторных показателей у пациентов хроническим панкреатитом	73
5.3. Изменение показателей трофологической недостаточности на фоне терапии у пациентов с хроническим панкреатитом	77
ГЛАВА 6. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ	86
ГЛАВА 7. ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ	94
ОБСУЖДЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хронический панкреатит (ХП) представляет серьезную медико-социальную проблему во всем мире. Доля ХП составляет от 5,1% до 9% в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [22].

Актуальность изучения ХП, определяется ростом заболеваемости у лиц трудоспособного населения, в том числе среди детей и подростков. По данным 2014 г., уровень распространенности ХП составил 120-143/100000 населения [83]. За последние тридцать лет отмечена тенденция увеличения больных более чем в 2 раза [22]. В первую очередь, это связано с ростом количества употребления алкоголя, социально-экономический ущерб от которого составляет от 1,3% до 3,3% Валового внутреннего продукта стран Европы [175]. Также возросли расходы на лечение пациентов, снижение и/или потерю трудоспособности, ранний уход из жизни и другие социально-экономические последствия. Российская Федерация находится на 4 месте по количеству потребляемого алкоголя (11,7 л/ч) [96].

ХП продолжает оставаться заболеванием, которое трудно поддается лечению, требует и частых госпитализаций. Нередким является развитие осложнений, приводящих к снижению качества жизни пациентов (КЖ), к инвалидизации [58]. Около 15-20% больных ХП умирают от его осложнений в срок до 10 лет от момента установления диагноза вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений. Двадцатилетняя выживаемость составляет всего 45% [44], а при длительном анамнезе (более 20 лет) возникает риск развития рака поджелудочной железы (ПЖ) [131, 153].

Одним из клинических проявлений ХП является трофологическая недостаточность (ТН). Проблема ТН привлекает все большее внимание среди исследователей и клиницистов. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХП (2016 г.), отдельный раздел посвящен вопросам ТН [170]. По мнению экспертов, главным фактором развития ТН у больных ХП является экзокринная недостаточность (ЭН) ПЖ.

В 2015 г. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN - Европейское общество клинического питания и метаболизма) предложило критерии диагностики ТН, включающие оценку индекса массы тела (ИМТ) и указаний на снижение массы тела от 5-10% за 3 месяца. [78]. Кроме того, особое внимание уделяется дефициту определенных веществ, которые могут быть снижены при отсутствии похудения и нормальном ИМТ.

Распространенность пониженной массы тела у больных ХП составляет от 8-49% [50-53, 105, 134].

При этом, нередко встречается дефицит жирорастворимых витаминов А, D, E, К. [50, 112, 160, 161], а при алкогольной этиологии – и дефицит тиамин [112].

Результаты исследований минералов и микроэлементов (цинк, селен, магний) у больных ХП также противоречат друг другу [112], наиболее часто отмечен дефицит магния [148], однако клиническая манифестация его недостатка встречается крайне редко [110, 148].

В качестве дополнительных маркеров ТН изучаются уровни сывороточных белков (альбумина, [148, 112], преальбумина, ретинолсвязывающего белка [80, 148].

Помимо антропометрических и лабораторных методов диагностики ТН немаловажное место отводится использованию специфических опросников. Европейские рекомендации по диагностике и лечению ХП предлагают использовать опросник The Nutrition Risk Screening 2002 (NRS 2002) [87] или универсальный скрининг- тест недостаточности питания Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) [81]. Эти тесты также рекомендованы ESPEN [85].

Риск развития ТН имеется у 20-50% всех госпитализированных пациентов, что негативно отражается на сроках госпитализации [82, 89], приводит к повышению случаев осложнений, что ухудшает прогноз и выживаемость [64, 124].

Также актуальной для пациентов с ХП является проблема КЖ, отражающая эффективность терапии у пациентов с хроническими заболеваниями.

Кроме того, исследование выживаемости пациентов с ХП и факторов, оказывающих влияние на нее, малочисленны. Значительное количество исследований посвящены выживаемости при ОП, что и обуславливает актуальность нашей научной работы.

Степень разработанности темы исследования

За период с 2008-2020 гг. в медицинской базе «PubMed» лишь 36 работ соответствуют запросу «хронический панкреатит и трофологическая недостаточность у взрослых». Результаты немногочисленных исследований с применением клинических и параклинических методик, оценкой антропометрических показателей, биохимических параметров крови (витамины, макро- и микроэлементы) противоречивы. В связи с вышеизложенным, комплексный подход к изучению ТН и способов ее коррекции у больных ХП различной этиологии и способов определяет актуальность и значимость настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить частоту встречаемости трофологической недостаточности, степень ее выраженности и способы коррекции у пациентов с хроническим панкреатитом различной этиологии.

Задачи исследования

1. Представить социально-демографическую характеристику пациентов с хроническим панкреатитом различной этиологии.

2. Выявить особенности клинической картины у пациентов с хроническим алкогольным и обструктивным панкреатитом.
3. Оценить трофологический статус у больных с хроническим панкреатитом и выделить его клинические варианты.
4. Сравнить эффективность различных схем коррекции трофологической недостаточности у пациентов с хроническим панкреатитом различной этиологии.
5. Определить качество жизни у пациентов с хроническим панкреатитом различной этиологии.
6. Оценить выживаемость пациентов с хроническим панкреатитом за 10-летний период наблюдения.

Научная новизна

Впервые выполнена комплексная оценка трофологического статуса у больных хроническими панкреатитами различной этиологии с помощью антропометрических, клинико-лабораторных и параметрических методов исследования.

Установлены факторы риска трофологической недостаточности.

Впервые выделены основные клинические варианты трофологического статуса у больных хроническим панкреатитом.

Проведена сравнительная эффективность высокодозовой ферментозаместительной и комбинированной терапии, включающей сипинговое питание у пациентов с трофологической недостаточностью.

Впервые в России оценена десятилетняя выживаемость пациентов с хроническими панкреатитом различной этиологии.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основе параклинических, антропометрических и клинико-лабораторных данных выделены основные типы трофологического статуса у больных хроническим панкреатитом различной этиологии, определены предикторы развития трофологической недостаточности.

Данная работа предлагает эффективные схемы лечения хронического панкреатита с развившейся трофологической недостаточностью, что позволит в реальной клинической практике уменьшить сроки стационарного лечения, частоту госпитализаций, улучшить течение заболевания и качество жизни пациентов.

Методология и методы исследования

Объектами исследования были 60 пациентов с хроническим панкреатитом алкогольной этиологии и 77 больных с хроническим обструктивным панкреатитом. Предметом исследования – трофологический статус, социальный статус, качество и продолжительность жизни больных. В работе использовали параклинические (опросники), общеклинические, лабораторные и

инструментальные методы исследования. Достоверность полученных данных подтверждена статистическим анализом.

Положения, выносимые на защиту:

1. Наличие трофологической недостаточности установлено у 92% пациентов с хроническим панкреатитом с преобладанием легкой и средней степени тяжести.
2. Социально-экономический статус и качество жизни пациентов с хроническим панкреатитом является неудовлетворительными. Табакокурение, хроническая алкогольная интоксикация, анемия являются независимыми предикторами трофологической недостаточности.
3. Выделены клинические варианты трофологического статуса у пациентов с хроническим панкреатитом: неизмененный трофологический статус (эйтрофия), ожирение / избыточная масса тела, трофологическая недостаточность различной степени, сочетание ожирения / избыточной массы тела и трофологической недостаточности.
4. Высокодозовая ферментозаместительная и комбинированная терапия, включающая сипинговое питание, положительно влияют на течение хронического панкреатита, улучшают трофологический статус и повышают качество жизни.
5. У пациентов с хроническим панкреатитом 10-летняя выживаемость составила 71%. Мужской пол, хроническая алкогольная интоксикация, трофологическая недостаточность, наличие хронических заболеваний печени и холецистолитиаза являются неблагоприятными прогностическими факторами, влияющими на продолжительность жизни.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные при выполнении данного исследования результаты внедрены в практику гастроэнтерологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения Москвы. Основные положения диссертации используются в научно-педагогической работе кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова. Полученные данные могут быть использованы во врачебной практике, учебном процессе и служить определенным базисом при составлении учебных пособий и методических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита и трофологической недостаточности. Выводы введены в лекционный материал по теме «Хронический панкреатит», в план семинарских занятий со студентами, врачами-интернами, клиническими ординаторами на кафедре.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность, полученных в ходе работы данных, определяется достаточным числом исследований и сроком наблюдений, комплексным подходом к проведению исследований,

выполненных с использованием современных методов, статистической обработкой полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

По материалам диссертации опубликована 21 печатная работа, из них 7 – в рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции «Общие задачи и общие цели для достижения прогресса в клинической практике» (08.02.12, Москва); на VIII Национальном конгрессе терапевтов (21.11.13, 20-22 ноября 2013 г., Москва); на XXII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (6-10 апреля 2015 г., Москва); на Межрегиональной научно-практической конференции (03.10.2017, Москва); на VII Международной (XII Всероссийской) практической медицинской конференции студентов и молодых учёных - Гаазовские чтения: «Спешите делать добро...» (Диплом 1 степени за участие в постерной сессии, 02.12.2017, Москва); на 45-ой научной сессии ЦНИИГ «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога»; на 46-й научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Генетика в гастроэнтерологии: возможности и перспективы». Апробация работы проведена на кафедре госпитальной терапии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова в 2019 г.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 4 клиническими случаями, 28 рисунками и 30 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Указатель литературы содержит 178 источников, в том числе 139 зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно разрабатывал концепцию комплексной оценки трофологического статуса у пациентов с хроническим панкреатитом в амбулаторно-поликлинических условиях и в стационаре. Самостоятельно выполняла физикальный осмотр пациентов, анкетирование и обработку анкет, сбор материалов консультирование и лечение пациентов, статистический анализ, написание статей, тезисов, докладов и диссертации.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

1.1. Определение и эпидемиология

Хронический панкреатит (ХП) представляет собой воспалительный процесс в поджелудочной железе (ПЖ) продолжительностью более 6 месяцев, проявляющейся болевым и диспепсическим синдромом, и сопровождающейся нарушением эндокринной и экзокринной функции. Морфологические изменения носят необратимый характер и имеют тенденцию к прогрессированию [126].

В структуре заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) их доля составляет от 5,1 до 9%, а в общей заболеваемости от 0,2 до 0,6%, среди заболеваний ПЖ ХП занимает первое место [22]. За последние тридцать лет отмечена общемировая тенденция увеличения заболеваемости более чем в 2 раза [22].

Медико-социальное значение заболеваний ПЖ, особенно ХП, определяется также тем, что это заболевание в последние годы стали диагностировать не только у пожилых пациентов, но преимущественно у лиц трудоспособного возраста и даже у детей и подростков [22].

По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в мире за последние десятилетия, данные о заболеваемости ХП очень разнятся. По данным авторов, заболеваемость в ряде европейских стран достигает 120-143/100000 населения [83]. По данным Yadav D. и соавторов, заболеваемость ХП в США в 2011 году составила 4/100000 человек, распространенность - 41,8/100000 населения [107, 133].

Также проводились эпидемиологические исследования в странах Азиатско-Тихоокеанского региона. По данным M. Hirota и соавторов, заболеваемость и распространенность ХП в 2006 г. в Японии составили 11,9/100000 и 36,9/100000 человек соответственно [165]. Другое исследование, проведенное в Китае в 2009, выявило рост распространенности по сравнению с 1996 годом, с 3,08/100000 до 13,52/100000 населения [135].

В России распространенность ХП составляет 27,4-50 случаев на 100 тыс. населения [24].

По данным японских эпидемиологических исследований, на долю наследственных панкреатитов (НП) приходится 0,8 % от общего числа всех ХП, распространенность составила 0,3/100000 населения [165]. Во Франции распространенность НП - 0,3/100000 населения [159]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Дании, распространенность НП достигает 0,57/100000 населения, причем распространенность НП, обусловленного мутацией гена катионного трипсिनогена (*PRSSI* - protease serine 1), составила 0,13/100000 человек [95].

В Российской Федерации подобной статистики не ведется, однако в отечественной литературе описаны случаи НП, клинические исследования, посвященные изучению влияния наследственных факторов на осложнения ХП [7].

После установления диагноза ХП летальность достигает 20% в течение первых десяти лет заболевания и более 50% - в течение 20-30 лет с момента установления диагноза [44].

К наиболее распространенным осложнениям ХП относят псевдокисты ПЖ, которые встречаются в 20-40% случаев [38]. Развитие осложнений, приводит к снижению качества жизни (КЖ) больных, к инвалидизации [58]. Заболевание ведет не только к ухудшению КЖ, но и при длительном анамнезе (более 20 лет) - к риску развития рака ПЖ [128, 151].

1.2. Этиология хронического панкреатита

ХП следует охарактеризовать как полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание [4]. По данным американского панкреатолога V.L.W. Go [97], к факторам риска рака ПЖ относят генетическую предрасположенность (15%), курение (25%), ожирение (15%), диетические факторы (35%) ХП и другие (10%).

По данным популяционного исследования, которое включало более 11000 человек с заболеваниями ПЖ, самыми значимыми факторами риска оказались курение и злоупотребление алкоголем [89].

Курение - фактор риска развития хронического панкреатита

Доказано увеличение риска развития алкогольного панкреатита при воздействии курения; курение является независимым фактором, свидетельствующим о предрасположенности к ХП и высоком риске его прогрессированию [47, 68, 89, 153, 177]. Панкреатиты у курящих пациентов встречаются в два раза чаще, чем у некурящих лиц [155]. Риск развития заболевания зависит от количества выкуриваемых сигарет [153]. Кроме того, оно способствует снижению панкреатической секреции бикарбонатов и повышению вязкости панкреатического сока. Возрастает возможность преципитации белка и закупорка протоков ПЖ белковыми пробками с развитием локальной панкреатической гипертензии.

По данным современных исследований, курение способствует развитию рака ПЖ [89].

Алкоголь - фактор риска развития хронического панкреатита

Наиболее частой причиной развития ХП является злоупотребление алкоголем. По данным литературы, хроническое употребление алкоголя ассоциируется с 38-94% случаев панкреатита в промышленно развитых странах [10].

Согласно данным исследователей [69, 86, 111, 146, 177] хронический алкоголизм в 40-80% случаев приводит к развитию алкогольного ХП.

Существует линейная зависимость между потреблением алкоголя и риском развития ХП, а также прямая корреляция между заболеваемостью панкреатитом потреблением алкоголя мужчинами в возрасте 20-39 лет [47, 89, 141].

Однозначного мнения о том, какая доза этанола способствует развитию заболевания, в настоящее время нет. Согласно данным различных авторов, ХП развивается при употреблении этанола в количестве 20–100 г/сут в течение 2-20 лет. [47]. В развитых странах о длительном приеме (6-18 лет) этанола в дозе более 150 мл/сут сообщают 60-70% больных с ХП.

Развитие ХП у пациентов, принимающих алкоголь в дозе менее 50 г/сут в течение двух лет, позволяет предполагать влияние других этиологических факторов в патогенезе заболевания [67].

Кроме того, отмечена связь между злоупотреблением алкоголем и раком ПЖ: алкоголь повышает риск развития рака ПЖ примерно на 20%. [46, 48, 89].

Патология билиарного тракта, как фактор развития хронического панкреатита

Одной из частых причин развития ХП является желчнокаменная болезнь (ЖКБ) [61, 78]. Высокая литогенность желчи являются этиологическими факторами ХП. Удельный вес холелитиаза в генезе ХП в различных популяциях варьирует в пределах 23–92% (в Европе – около 25% случаев, в США – уже две трети случаев). Холецистолитиаз является основным фактором развития острого панкреатита (ОП) [51].

Развитие билиарнозависимого ХП зависит от давности заболевания хроническим холециститом и ЖКБ, а также от локализации конкрементов и встречается чаще у женщин.

У части больных, перенесших холецистэктомию, развивается дисфункция сфинктера Одди, которая проявляется нарушением тонуса сфинктера холедоха или панкреатического протока, или общего сфинктера. Мышечная дискинезия сфинктера наиболее часто проявляется его гипертонусом, особенно в первые месяцы после операции [92, 140].

Генетическая предрасположенность в развитии хронического панкреатита

Последние два десятилетия были выявлены гены, определяющие предрасположенность к ОП и ХП. Различные генные мутации и полиморфизмы, вероятно, определяют восприимчивость человека к развитию ХП, как правило, за счет ослабления протективных механизмов ПЖ [73]. Эти гены, влияя на секрецию трипсина, оказывают действие на ацинозные клетки. В развитии ОП участвуют следующие генные мутации – ген катионного трипсиногена (*PRSS1*), ген анионного трипсиногена (*PRSS2* - protease serine 2), ген хемотрипсина С (*CTRC* - chymotrypsin C), ген кальций-чувствительного рецептора (*CASR* - calcium sensing receptor gene), ген панкреатического ингибитора трипсина (*SPINK1* - Serine peptidase inhibitor Kazal type 1), ген

трансмембранного регулятора фиброза (*CFTR* - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) [88, 94, 102, 105, 119, 171].

Недавнее исследование в Японии (Университет Тахоку) по изучению НП показало, что 40% семей, имели мутацию *PRSSI*, у 30% семей НП был обусловлен мутацией *SPINK1*, у остальных 30% мутации генов, связанных с НП, не были выявлены [116].

Для НП с аутосомно-рецессивным типом характерно наличие мутаций *SPINK1* и *CFTR*, являющихся непосредственной причиной заболевания при идиопатическом ХП, и фактором, предрасполагающим к развитию ХП у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Таким образом, ХП протекает тяжелее у лиц, имеющих неблагоприятный наследственный фон и злоупотребляющих алкоголем [48, 129].

Нарушение диеты как фактор риска

Предрасполагающими факторами формирования ХП у данных пациентов является прием пищи, богатой жирами и белком и бедной антиоксидантами и микроэлементами, а также генетическая предрасположенность.

Систематизация данных научных исследований в последнее время показала, что рацион питания, включая жиры, весьма условно можно считать фактором риска ОП [167] или нельзя считать вовсе [115, 176].

По данным исследования, проведенным М. Castiñeira-Alvariño и соавторами, лишь 14,3% пациентов имели рацион с высоким содержанием жира (30% и более) [163]. Исследование продемонстрировало, что употребление высокожировой диеты характеризуется повышенным риском затяжных болей в животе (относительный риск 2,84; 95% доверительный интервал 1,06–7,61) и более ранний возрастной дебют ХП (37,0±13,9 года против 45,8±13,0 года); $p=0,03$. Выявленные факты лишь косвенно указывают на неблагоприятное воздействие высокожировой диеты на течение ХП. Однако, исследователи не обнаружили никакой зависимости между употреблением высокожировой диеты и тяжестью ХП, а также риском развития осложнений.

По мнению S. Pongprasobchai, поступление жиров, контролируемое адекватной ферментозаместительной терапией (ФЗТ), является полезным в сравнении с риском развития раннего атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний из-за дисбаланса липопротеинов в крови у пациентов с ХП [134].

Профилактическое значение при раке ПЖ имеет рациональное питание. Риск рака ПЖ повышен у лиц, злоупотребляющих алкоголем и курящих, и понижен у людей, потребляющих большое количество овощей и фруктов. Особую роль в профилактике рака ПЖ отводят овощам семейства крестоцветных. Эти исследования продемонстрировали обратную зависимость между потреблением продуктов, богатых этими флавонолами [90].

Анализ 15 когортных исследований не выявил повышение риска развития рака ПЖ, у лиц, постоянно употребляющих кофе или чай [72, 109].

Ожирение, как фактор риска хронического панкреатита

В настоящее время растет актуальность изучения роли ожирения в развитии ХП. Ожирение является одной из основных причин развития ЖКБ, которая в свою очередь наиболее часто становится причиной ОП [79]. Риск развития ЖКБ увеличивается в 3,1 раза у женщин в возрасте 25-64 лет, имеющих индекс массы тела (ИМТ) более 31 кг/м² [8, 9]. Также было показано, что ожирение является независимым предиктором панкреатита, развивающегося на фоне ЖКБ [79, 93].

По данным А. Alsamraї, риск заболевания ПЖ у лиц с избыточной массой тела и ожирением на 29% и 50% выше чем у лиц с нормальным ИМТ [89].

Становится очевидным, что ХП - результат взаимодействия внешних (например, употребление алкоголя и др.) и генетических факторов [174].

1.3. Классификация хронического панкреатита

В данном разделе представлены современные сведения о предложенных классификациях ХП с 2000 г. по настоящее время; дано краткое описание классификации; указаны основные достоинства и недостатки.

Среди новых этиологических классификаций, учитывающих причины панкреатитов, необходимо выделить этиологическую классификацию TIGAR-O (2001 г.) [60]. Название классификации TIGAR-O представляет собой аббревиатуру следующих этиологических факторов: **Toxic-metabolic** (токсико-метаболический), **Idiopathic** (идиопатический), **Genetic** (генетический), **Autoimmune** (аутоиммунный), **Recurrent and severe acute pancreatitis** (рецидивирующий и тяжелый острый панкреатит), и **Obstructive** (обструктивный) (табл. 1).

Особенностью данной классификации является впервые выделение таких нозологических форм, как наследственный и аутоиммунный панкреатит. Классификация TIGAR-O акцентирована на понимании причин, вызывающих ХП и на выбор соответствующей диагностической и лечебной тактики. В этом ее основное достоинство и удобство для практических врачей.

Таблица 1. Классификация хронического панкреатита TIGAR-O [60]

Токсико-метаболический	алкогольный никотиновый гиперкальциемический гиперлипидемический при хронической почечной недостаточности медикаментозный токсический (органические составляющие)
Идиопатический	раннее начало позднее начало тропический (тропический кальцифицирующий и фиброкалькулезный тропический диабет) другие
Наследственный	аутосомно-доминантный аутосомно-рецессивный
Аутоиммунный	изолированный синдромный (ассоциированный с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника, первичным билиарным циррозом)
Рецидивирующий и тяжелый острый панкреатит	постнекротический (тяжелый ОП) рецидивирующий ОП сосудистые заболевания (ишемический) радиационное повреждение
Обструктивный	дисфункция сфинктера Одди (противоречиво) обструкция протока (например, опухолью) периампулярный дивертикул двенадцатиперстной кишки (ДПК) посттравматическое повреждение панкреатического протока

В 2007 г. предложена многофакторная классификация **M-ANNHEIM**, название которой также представляет собой аббревиатуру основных нозологических факторов: **Multiple Alcohol** (алкоголь), **Nicotine** (никотин), **Nutrition** (питание), **Hereditary** (наследственность), **Efferent** (выносящий), **Immunological** (иммунологический), **Metabolic** (метаболический).

Классификация **M-ANNHEIM** предусматривает выделение клинических стадий ХП [147]. Течение ХП разделяют на две фазы: бессимптомную и с наличием клинических проявлений, которая делится на четыре стадии (I, II, III, IV), и в каждой из них выделяют подстадии, включая случаи с развитием тяжелых осложнений (таблица 2).

Таблица 2. Многофакторная классификация М-ANNHEIM, 2007 г. [147]

Фаза ХП	Стадии ХП	Варианты течения ХП
Бессимптомная фаза ХП	0 ст. – субклинический ХП	a) период без симптомов (определяется случайно, например, при аутопсии)
		b) ОП – первый эпизод (возможно, является началом ХП)
		c) ОП с тяжелыми осложнениями
ХП с клинической манифестацией	I ст. – без недостаточности ПЖ	a) рецидив ОП (между эпизодами ОП боль отсутствует)
		b) рецидивирующая или постоянная абдоминальная боль (в т.ч. боль между эпизодами ОП)
		c) I a/b с тяжелыми осложнениями
	II ст. – экзо- или эндокринная недостаточность ПЖ	a) изолированная экзокринная (или эндокринная) недостаточность без боли;
		b) изолированная экзокринная (или эндокринная) недостаточность с болью;
		c) II a/b с тяжелыми осложнениями;
	III ст. – экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ в сочетании с болью	a) экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ (с болью, в т.ч. требующая лечения анальгетиками);
		b) III a - с тяжелыми осложнениями;
	IV ст. – уменьшение интенсивности боли (стадия «перегорания» ПЖ)	a) экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ при отсутствии боли, без тяжелых осложнений;
		b) экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ при отсутствии боли, с тяжелыми осложнениями

Преимуществами данной классификации является то, что она охватывает практически все стороны течения заболевания, не требует инвазивных, в частности, морфологических методов исследования, использует доступную и понятную терминологию, основана на практических критериях. Однако, не смотря на все достоинства данной классификации, использование в клинической практике затруднено из-за объемности и сложной структуры.

В 2009 г. немецкими панкреатологами (М. B chler, Р. Malferstheiner) предложена новая стадийная (А, В, С) классификация ХП, основанная на течении патологического процесса ХП [55]:

А — болевой синдром, повторные приступы или ОП в анамнезе, нет осложнений панкреатита, стеатореи и сахарного диабета (СД);

В — болевой синдром, есть осложнения панкреатита, но нет нарушения функции ПЖ (стеатореи и СД);

С — болевой синдром, есть осложнения ХП, или без них, но при наличии нарушения функции ПЖ (стеаторея, СД):

С1 — развитие СД;

С2 — развитие экзокринной недостаточности ПЖ (ЭН ПЖ);

С3 — развитие экзокринной/эндокринной недостаточности ПЖ и/или осложнения ХП.

В классификациях последних лет положительным следует считать тенденцию выделения осложненных и неосложненных форм ХП [147].

В отечественной литературе, включая статьи, содержащие обзоры по данной тематике, мы не встретили упоминание о существовании и использовании данной классификации. Однако, на наш взгляд, данная классификация является наиболее оптимальной и учитывает, как клинические проявления заболевания, так и результаты визуализирующих методов [32].

Из отечественных работ, заслуживает внимания классификация, основанная на выделении вариантов течения ХП алкогольной этиологии, предложенная Л.В. Винокуровой в 2009 г. [5]:

- Вариант А: длительность заболевания менее 5 лет, выраженный болевой синдром, уровень фекальной эластазы-1 (ФЭ-1) снижен незначительно, отмечается повышение содержания ацетилхолина и серотонина. Умеренное повышение холецистокинина и снижение секретина. В ткани ПЖ выявляются воспаление и отек. Высокий уровень провоспалительных цитокинов, в частности интерферона- γ . Вариант В: длительность заболевания от 5 до 10 лет, низкий уровень ФЭ-1 (< 100 мкг/г), болевой синдром умеренный, начинает преобладать серотонин как стимулятор секреторной активности ПЖ. Остаются высоким холецистокинин и низким секретин. Дальнейшее прогрессирование фиброзных изменений, выявляется кальциноз в ткани ПЖ, СД, снижение уровня С-пептида.

- Вариант С: длительность заболевания от 10 и более лет, мало выраженный болевой синдром, дальнейшее нарастание концентрации серотонина, что приводит к декомпенсации регуляторных механизмов секреторной активности ПЖ. Сохраняется повышение холецистокинина и снижение секретина. Защитные свойства слизи ДПК снижены.

Данная классификация носит научнообразный характер, использование ее в клинической практике затруднено из-за экономических ресурсов.

1.4. Клиническая картина хронического панкреатита

Этиология ХП является определяющей в клинической картине заболевания. Для каждой этиологической формы ХП имеются определенные особенности. Наиболее часто встречаются следующие клинические синдромы при ХП: болевой абдоминальный синдром, синдром ЭН ПЖ, синдром трофологической недостаточности (ТН) и синдром эндокринных нарушений [117].

В настоящее время клиническая картина ХП очень вариабельна, что обусловлено нередко отсутствием болевого синдрома в животе, динамическим изменением типа и выраженности боли со временем [29, 33], прогрессированием недостаточности функции ПЖ (диарея, стеаторея, метеоризм), возможностью доминирования в клинической картине признаков осложнений ХП (СД, ТН) [26], появлением безболевых форм ХП с преобладанием признаков недостаточности экзо- и/или эндокринной функции ПЖ [29, 33].

Интенсивность болевого синдрома также зависит от этиологии. У больных с ХАП, по данным литературы, чаще встречаются более сильные и продолжительные боли, чем при панкреатите другой этиологии [127].

Для алкогольного панкреатита наиболее характерна клиническая картина с тяжелыми приступами в начале заболевания, с формированием осложнений. Течение ХАП характеризуется высокой частотой осложнений [127]. Стадия осложнений может развиваться уже после первого тяжелого приступа ХП, но и ей нередко предшествует серия рецидивов в течение нескольких лет. Типичными для ХАП являются поздние осложнения – псевдотуморозный панкреатит, кальциноз, кисты, СД.

ХП протекает тяжелее у лиц, имеющих неблагоприятный наследственный фон, курящих и злоупотребляющих алкоголем [49, 129].

Клинической особенностью НП являются ранняя клиническая манифестация, быстрое прогрессирование с развитием экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, высокий риск развития рака ПЖ. Так по данным V. Rebours частота регистрации рака ПЖ у больных НП достигает 5%. Кумулятивный риск развития рака ПЖ у больных ХП составляет 11% и 49% у мужчин в возрасте 50 и 75 лет, а также 8% и 55% - у женщин с аналогичным возрастом [129].

Причинами снижения массы тела являются вторичные расстройства аппетита – ситофобия (т.к. прием пищи чаще усиливает болевой абдоминальный синдром), прогрессирующий синдром панкреатической мальдигестии, синдром мальабсорбции и декомпенсированный СД. Клиническая картина при синдроме ЭН ПЖ характеризуется обычно увеличением объема стула

(полифекалия) и частоты стула (диарея). Как следствие нарушения всасывания в кишечнике при ЭН ПЖ развивается ТН.

1.5. Синдром трофологической недостаточности при хроническом панкреатите

1.5.1. Общие понятия о трофологическом статусе и синдроме трофологической недостаточности

В настоящее время оценка трофологического статуса (ТС) является важным звеном в лечении ХП. По данным российских исследователей, практикующие врачи недооценивают значимость этого показателя у больных гастроэнтерологического профиля [14]. Однако в зарубежных странах интерес к данной проблеме возрастает.

Трофологический статус (ТС) – это совокупность метаболических процессов организма, обусловленных генотипом, полом и возрастом человека, обеспечивающих адекватное его функционирование с целью поддержания гомеостаза и широких адаптационных резервов, зависящих от предшествующего фактического питания и условий жизни, а также от болезни.

Недостаточность питательного статуса - это частое явление для лиц с ХП, приводящее к развитию множественных факторов риска, включающих мальабсорбцию, СД, алкоголизм, в случае алкогольного ХП. Как бы то ни было, недостаточность питания часто игнорируется при коррекции ТН [132].

Коррекция питательного статуса пациента начинается с проведения нутриционного скрининга. Руководством Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендован непрерывный контроль за состоянием ТС всех пациентов, госпитализированных в стационар. При поступлении в стационар всем пациентам проводится скрининг для выявления недостаточности питания, определяются пациенты с риском развития ТН, в последствии для этой группы пациентов с учетом индивидуальных потребностей назначается нутриционная терапия, при необходимости - дополнительный уход. Результаты проделанной работы должны быть структурированы, чтобы пересмотреть терапию и планирование ухода. Завершающим этапом, является объединение всех результатов работы и сообщение их, в случае передачи пациента, другому лечебному учреждению [57, 84, 104, 106]. С целью выявления лиц с недостаточностью питания были разработаны и утверждены опросники по выявлению риска недостаточности питания, отражающие состояние питательного статуса и тяжесть заболевания. Однако, в

настоящее время единого скрининга для выявления недостаточности питания, отвечающего всем требованиям, не существует.

Комитет ESPEN предложил для использования в клинической практике следующую номенклатуру классификации ТН у взрослых пациентов:

1. ТН, ассоциированная с голоданием или недоеданием (например, неврогенная анорексия),
2. ТН, обусловленная хроническим заболеванием (например, ХП),
3. Недостаточность питания urgentных состояний (например, сепсис, ХП с тяжелыми осложнениями, сочетанные травмы, требующие пребывания в отделении интенсивной терапии) [40, 76].

В 2003 г. ESPEN опубликовало рекомендации по скринингу недостаточности питания у госпитализированных пациентов, и среди пожилых людей, находящихся в учреждениях ухода. Опросник The Nutrition Risk Screening 2002 (NRS 2002) оказался приемлемым, для определения групп риска по недостаточности питания (рисунок 1) [87].

Начальный скрининг

Показатели		Да	Нет
1	ИМТ <20,5 кг/м ² или Окружность плеча < 25 см		
2	Похудел ли пациент за последние 3 месяца		
3	Потребление пищи в течение последней недели было меньшим, чем обычно		
4	Пациент тяжело болен		

Да: если ответ «Да» на любой из этих вопросов – продолжить оценку.

Нет: если ответ «Нет» на все вопросы, повторная оценка проводится еженедельно.

Шкала NRS-2002. Конечный скрининг			
Нутритивный статус		Тяжесть заболевания	
0 бал.	Нормальный статус (эйтрофия)	0 бал.	Нормальные потребности
1 бал.	Потеря веса >5% за последние 3 мес. или потребление пищи за последнюю неделю составило 50-75% от потребности	1 бал.	Перелом бедра. Больные с декомпенсацией хронических заболеваний: Цирроз печени, СД, гемодиализ и т.п.
2 бал.	Потеря веса >5% за 2 мес. или ИМТ 18,5-20,5 кг/м ² + ослабленное общее состояние, потребление пищи за последнюю неделю составило 25-50% от потребности	2 бал.	Большие абдоминальные операции, инсульт, тяжелая пневмония, онкология и онкогематология, ожоги
3 бал.	Потеря веса >5% за 1 мес. (>15% за 3 мес.) или ИМТ < 18,5 кг/м ² + ослабленное общее состояние, потребление пищи за последнюю неделю составило менее 25% от потребности	3 бал.	Тяжелая сочетанная травма, ожоги, деструктивный панкреатит, трансплантация органов и костного мозга. Сепсис
Баллы + Баллы = Общий балл			
Если возраст >70 лет, добавить 1 балл			
≥ 3 баллов имеется нутритивный риск. Составляется план нутритивной поддержки			
≤ 3 баллов: еженедельная оценка. Если, например, намечено оперативное вмешательство, обсуждается превентивный план нутритивной поддержки.			

Рисунок 1. Опросник The Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002) [87]

Для выявления взрослых людей с недостаточной массой тела и риском недостаточности питания (а также с ожирением) был разработан и ныне широко применяется универсальный скрининговый метод оценки недостаточности питания (Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)). На рисунке 2 схематично представлена методика скрининга с использованием инструмента MUST [81].

Метод MUST был разработан мультидисциплинарной консультативной группой, занимающейся проблемами недостаточности питания (Malnutrition Advisory Group), которая является постоянно действующей комиссией при Британской ассоциации по парентеральной и энтеральной поддержке (BAPEN). Предложенный метод был рассмотрен и признан рядом международных организаций (рис. 2).

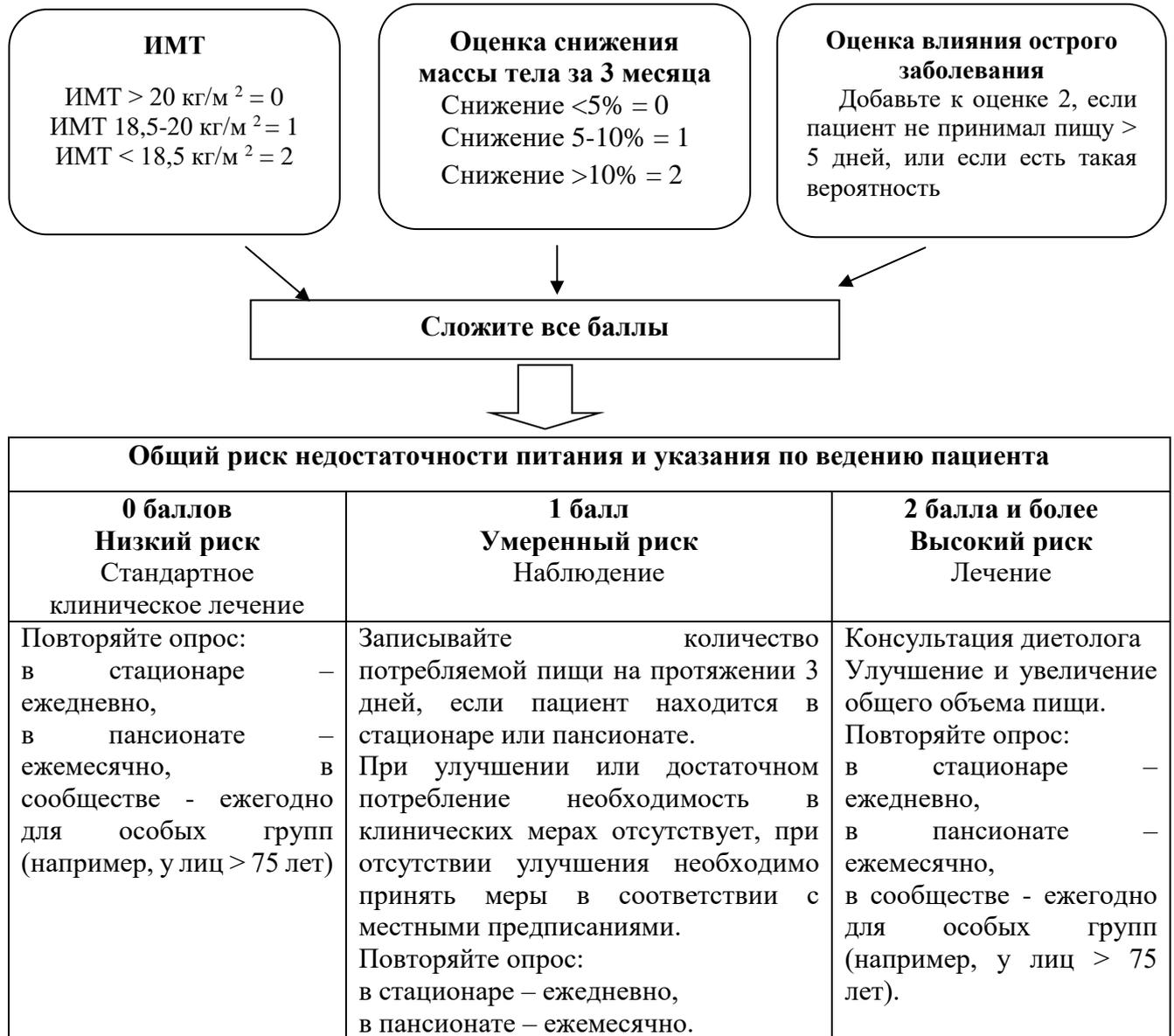


Рисунок 2. Опросник MUST [81]

1.5.2. Диагностика трофологической недостаточности

В настоящее время не существует общепризнанных критериев диагностики ТН. Наиболее распространенными в рутинной практике остается антропометрический метод, основанный на измерении роста, веса пациента, расчетный метод, включающий определение ИМТ и других формул (содержание жира в организме), окружностный метод (определение окружности плеча на уровне средней трети), калиперометрический метод (определение толщины складки кожи над трицепсом).

Из лабораторных методов диагностики ТН, наиболее часто в клинической практике используется подсчет числа лимфоцитов и определение уровня альбумина.

В России в клинической практике наиболее широко используется классификация по степени тяжести, предложенная В.М. Луфтом в модификации А.Л. Костюченко [20].

Для использования данной классификации необходимо произвести расчеты следующих формул (табл.3):

1. **Индекс массы тела (ИМТ)** = вес / (рост)²

2. **Идеальная масса тела (Ид МТ)**

Ид МТ муж. = (Рост, см – 100) – ((Рост, см – 152) x 0,2)

Ид МТ жен. = (Рост, см – 100) – ((Рост, см – 152) x 0,4)

3. **Отклонение массы тела от Ид МТ** = 100 x (1-МТ/Ид МТ)

4. **Окружность мышц плеча (ОМП)** = Окружность плеча (ОкП) – (0,314 x Толщина кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ))

5. **Креатинино-ростковый индекс (КРИ)** = Фактическая экскреция креатинина / идеальная экскреция креатинина (ИЭК)(мг/сут) x 100, ИЭК для мужчин = 23 мг/кг, для женщин – 18 мг/кг.

Таблица 3. Показатели, используемые для оценки трофологического статуса [20]

Показатели	Стандарты (нормальные значения)	Недостаточность питания		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
Баллы	3	3	1	0
ИМТ, кг/м²:				
- 18 – 25 лет	23 – 18,5	18,5 – 17	16,9 – 15	<15
- старше 25 лет	26 – 19	19 – 17,5	17,5 – 15,5	<15,5
Отклонение массы тела (МТ) от идеальной МТ, %	0-5	5,1-10	10,1-19,9	≥ 20
ОкП, см: - женщины	29 – 26	26 – 23	23 – 20	<20
- мужчины	28 – 25	25 – 22,5	22,5 – 19,5	<19,5
КЖСТ, мм: - мужчины	10,5 – 9,5	9,5 – 8,4	8,4 – 7,4	<7,4
- женщины	14,5 – 13	13 – 11,6	11,6 – 10,1	<10,1
ОМП, см: - мужчины	25,7-23	23-20,4	20,4-17,5	<17,5
- женщины	23-21	21-18,5	18,5-16,5	<16,5
Общий белок, г/л	≤ 65	64,9-55	54,9-45	≤ 44
Альбумин крови, г/л	≥35	34,9 – 30	29,9 – 25	≤ 24
Трансферрин, г/л	≥2,0	1,9-1,8	1,7-1,6	≤1,5
КРИ, %	90-100	80-90	70-80	< 70
Лимфоциты крови, тыс./1 мкл	>1800	1800-1500	1400-900	< 900
Сумма баллов	30	28-20	19-11	< 8

1.5.3. Трофологическая недостаточность и хронический панкреатит

ТН часто встречается у пациентов с ХП и носит многофакторный характер вследствие ограничения количества принимаемой пищи, мальабсорбции, СД, нарушения перистальтики кишечника и сопутствующего хронического алкоголизма [26].

Мальнутриция и снижение массы тела отмечаются как у больных ХП с ЭН ПЖ, так и у пациентов с ХП и сохранной функцией ПЖ, причем за счет уменьшения мышечной и жировой массы тела [125].

Атаки ХП сопровождаются метаболической реакцией, которую иногда сложно отличить от приступов ОП или сепсиса [113]. Протеолиз скелетной мускулатуры в условиях гиперметаболизма сопровождается снижением уровня аминокислот на 40% от нормальных значений, а также потерей общего объема мышечной массы – на 15% [166].

Таким образом, гиперметаболизм при ХП может приводить к постепенному истощению депо нутриентов, а персистирующая симптоматика (боль, тошнота и рвота, гастростаз, продолжающийся прием алкоголя) становится причиной нарушений питания и усугубляет дефицит макро- и микронутриентов.

Степень тяжести ТН коррелирует с двумя основными факторами: с истощением питательных веществ (алкоголизм и боль) и мальабсорбцией, обуславливающей изменение питательного статуса и увеличение метаболической активности из-за воспалительного компонента ХП в зависимости от тяжести заболевания. В целом пациенты с пищевым риском имеют повышенное число осложнений и плохой прогноз, но конкретных исследований на эту проблему у лиц с ХП, не проводилось [122].

Постоянное употребление алкоголя, боль после еды и мальдегестия являются основными причинами потери веса, связанной в значительной степени с нарушением переваривания жиров [41, 122, 132].

Кроме того, одной из причин развития ТН при ХП является ситофобия. У лиц, в особенности, страдающих ХОП, ТН может развиваться при неправильных диетических рекомендациях, когда больные фактически голодают, исключая из рациона белки, калорийную пищу. Соблюдение жесткой диеты в течение длительного время способствует развитию ТН. Причиной развития ТН обычно является собственно ЭН ПЖ, то есть синдром мальнутриции.

При ХАП часто развивается ТН из-за сочетания ЭН ПЖ с нарушением элементарных диетических рекомендаций, редким приемом пищи.

Роль экзокринной недостаточности поджелудочной железы в развитии трофологической недостаточности

Основное место в развитии синдрома ТН принадлежит ЭН ПЖ. При изучении вопросов патологии ЭН ПЖ следует отметить, что дефицит ферментов может возникать в результате истинного снижения синтеза и/или доставки ферментов в ДПК или вследствие недостаточной активации или инактивации ферментов в ДПК и начальных отделах тощей кишки.

Известно немало работ как российских, так и зарубежных ученых, доказывающих целесообразность учета вторичных причин возникновения ЭН ПЖ [3, 30], поскольку развитие ЭН ПЖ у больных ХП обусловлено различными механизмами, часто сочетающимися друг с другом, что формирует порочный круг и приводит к низкой эффективности заместительной ферментной терапии [3, 30].

Дефицит витаминов при хроническом панкреатите

При патологии ПЖ преобладает нарушение всасывания жирорастворимых витаминов — А, D, E, K. Дефицит жирорастворимых витаминов А, D, E, K часто коррелирует с тяжестью стеаторреи у пациентов с ХП, что может быть обусловлено различными причинами, а именно недостаточным поступлением с пищей; состояниями, обусловленными повышенным потреблением белка; с нарушением механизмов связывания веществ, антиоксидантной активностью, нарушением всасывания жиров [172, 173].

Полигиповитаминоз А, D, E, K развивается при ЭН ПЖ быстро, даже в отсутствии классических клинических проявлений (полифекалия и др.) [149].

В клинико-биохимическом исследовании, проведенном в ЦНИИ гастроэнтерологии ДЗМ, включившем 100 больных ХП, частота дефицита 25(ОН) D3 среди больных ХП с ЭН ПЖ достигала 50%, у пациентов без ЭН ПЖ – 22%. Частота дефицита 1,25(ОН)2D3 составила 20 и 24% соответственно [37].

Исследование, проведенное в Дании в 2013 г., показало, что относительный риск перелома костей составил 1,7 у пациентов с ХП (95% ДИ – 1,6-1,8) [103, 162].

В другом исследовании выявлена корреляция между гистологическими изменениями (фиброз, атрофия, изменение протоков), степенью ЭН ПЖ, дефицитом витамина D [164].

Таким образом, больным с неконтролируемой ЭН ПЖ и/или длительным анамнезом ХП (5 лет) следует определять содержание жирорастворимых витаминов и при выявлении их дефицита - показано парентеральное введение [59, 109].

Дефицит микроэлементов, микронутриентов при хроническом панкреатите

Дефицит витаминов и микроэлементов тесно связаны между собой. Нормализация статуса макро- и микронутриентов у больных ОП и ХП способствует улучшению состояния данных больных [48].

Применение комплекса микронутриентов во время ОП способствует более выраженному снижению интенсивности болевого абдоминального синдрома, улучшению профиля антиоксидантов в сыворотки крови [56].

Так по данным исследователей из Индии, содержание цинка в эритроцитах было значительно ниже у пациентов с ХП по сравнению со здоровыми лицами, кроме того выявлена положительная корреляционная связь уровня цинка в эритроцитах и уровня ФЭ-1 [178].

В другом индийском исследовании, пациенты получали плацебо или антиоксидантный комплекс, содержащий аскорбиновую кислоту, β-каротин, токоферол, метионин, селен в течение 6 месяцев. После завершения курса лечения число дней за месяц без болевого синдрома и сокращение числа таблеток анальгетиков в месяц были значительно выше в группе, получавшей

антиоксидантный комплекс, по сравнению с группой плацебо. Полное прекращение болевого синдрома зарегистрировано у 32 % и 13 % пациентов соответственно.

Полученные в вышеописанных исследованиях данные позволяют сделать вывод о дефиците антиоксидантных микронутриентов у больных ХП и, соответственно, положительном эффекте при их дополнительном использовании, проявившимся повышением КЖ, уменьшением выраженности болевого абдоминального синдрома, улучшением антиоксидантной защиты и снижением тяжести ХП [48].

1.6. Качество жизни пациентов, страдающих хроническим панкреатитом

Болевой синдром среди прочих симптомов в наибольшей степени определяет КЖ больных с ХП. Наличие постоянной боли, в независимости от ее интенсивности, ухудшают как соматические, так и психологические показатели КЖ, что требует более частых госпитализаций пациентов [168]. Наличие ЭН ПЖ также способствует снижению КЖ пациентов с ХП [15].

Синдром усталости выявлен у 46%, что также оказало существенное влияние на КЖ. В группе амбулаторных больных ХП (60 пациентов), выявлено 28% с пищевым риском. Эти пациенты имели снижение жировой и мышечной массы и тенденцию к снижению силы сжатия кисти. Кроме того, сила сжатия кисти связана с мышечной и жировой массой [120]. Клиническое исследование показало отсутствие разницы в энергетических затратах в покое, по данным расчетной (Формула Харриса-Бенедикта) и непрямой калориметрии, в группе амбулаторных пациентов с ХП. Тем не менее, с поправкой на тощую массу тела и рост, выявлен повышенный расход энергии в покое (около 20%) у пациентов с низким ИМТ ($<20 \text{ кг/м}^2$) [120, 121].

1.7. Терапия хронического панкреатита

Вопрос о выборе тактики лечения пациентов с ХП определяется этиологией ХП, наличием осложнений и исходом ХП.

Целью проведения консервативной терапии являются купирование симптомов, предотвращение развития осложнений. Терапия ХП должна решить следующие задачи:

- прекращение употребления алкоголя и отказ от курения,
- определение причины боли в животе и снижение ее интенсивности,
- коррекция ЭН ПЖ,

- лечение эндокринной недостаточности ПЖ, особенно на ранних стадиях, с целью предотвращения осложнений,
- нутритивная поддержка,
- скрининг аденокарциномы ПЖ, особенно при НП [33, 90, 100].

1.7.1. Образ жизни и диетические рекомендации

Как правило, нарушение питания является следствием течения ХП [34].

Рекомендуется дробный прием пищи, небольшими порциями 5–10 раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания, высоком содержании белка и углеводов в пище, если это не усиливает боль и диспепсические симптомы и отсутствуют данные за СД. Степень ограничения жиров зависит от тяжести стеатореи. Основной задачей является купирование стеатореи не за счет ограничения приема жиров (необходимых для нормального всасывания жирорастворимых витаминов), а посредством адекватной заместительной ферментной терапии. В случаях, когда тяжелая стеаторея причиняет неудобство, приводит к социальной дезадаптации, показана диета, содержащая менее 40-60 г жиров в сутки [29].

Ориентировочные рекомендации для больных с тяжелой ЭН ПЖ включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2500-3000 калорий, содержанием белков 1-1,5 г/кг/сут при потреблении жиров менее 30-40% суточного калоража [18, 19, 33].

1.7.2. Лечение болевого синдрома при хроническом панкреатите

Современная патофизиологическая концепция рассматривает болевой синдром при ХП как следствие повреждения интрапанкреатических нервов (нейропатия), количество окончаний которых увеличивается, а структура меняется, что обусловлено освобождением нейропептидов и их взаимодействием с иммунными клетками, цитокинами и факторами роста нервов [31, 127].

Начальная терапия заключается в назначении диеты с низким содержанием жира.

При обострении ХП наиболее часто в клинической практике используются анальгетики и спазмолитики. При их неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу. Препараты необходимо принимать за 30 минут до приема пищи для минимизации постпрандиального усиления боли [29, 100].

В настоящее время появились исследования, свидетельствующие о целесообразности назначения микроаблетированного или минимикросферического панкреатина в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами для купирования панкреатической боли [12]. Кроме того, есть исследование, показывающее преимущества минимикросфер перед энтеросолюбительными таблетками [36]. По данным И.В. Маева, имеются убедительные свидетельства фармакоэкономических преимуществ, включая купирование болевого синдрома, современных минимикросфер и микроаблеток перед аблетированным энтеросолюбительным панкреатином, что необходимо учитывать при назначении препарата [21, 39]. По данным недавних двух исследований показано, что назначение минимикросфер достоверно уменьшают выраженность болевого синдрома у больных ХП [54, 56].

Постоянное назначение внутрь антиоксидантов (селен, β -каротин, аскорбиновая кислота, токоферол, а также метионин) может быть эффективным в отношении профилактики приступов боли при ХП, однако эти данные подвержены одним исследованием [56].

1.7.3. Лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы

Коррекцию ЭН ПЖ начинают с соблюдения диетических рекомендаций и назначения ферментов ПЖ.

ФЗТ строго показана пациентам с ХП и внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, так как она [19, 34]:

- улучшает всасывание жиров у этих пациентов,
- способна нормализовать нутритивный статус, предотвратить развитие остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D,
- улучшает КЖ пациентов с ХП.

Клинические показания для проведения ФЗТ [18, 29, 33]: выраженная стеаторея, потеря в весе, диарея, длительное течение ХП (более 5 лет анамнеза), состояние после хирургических вмешательств на ПЖ с признаками ЭН ПЖ.

В настоящее время и в России и странах Европы пациенты не соблюдают адекватный режим ФЗТ [113, 132]. По данным Sikkens E.C. и соавторов, большинство пациентов с ХП получали неадекватное лечение: у 50% из них были недостаточные дозы панкреатина, у 75% – персистировала стеаторея [132]. В основе данных причин могут быть как ошибочные врачебные назначения, так и пренебрежение дозами ферментов самими больными, а также сочетание этих

факторов [134]. Эффективность ФЗТ в коррекции ИМТ и ТН [125] доказывает значимость мальдигестии в развитии мальнутриции у пациентов с ХП.

По данным литературы, пациент с ХП и ЭН ПЖ должен получать не менее 25000-40000 ЕД липазы на основной прием пищи и 10000-25000 ЕД липазы на промежуточный прием пищи [19, 29, 34, 100]. Эффективность ФЗТ более высока при приеме ферментных препаратов до или во время еды. Улучшение клинической картины является достаточным для определения эффективности ФЗТ. При отсутствии эффекта могут использоваться лабораторные методы оценки всасывания жира – определение нейтрального жира в кале, дыхательные C^{13} -тесты [100, 110].

По данным И.В. Маева и соавторов, у пациентов с ХП эффективно назначение высокодозовой (ВД) ФЗТ препаратами IV поколения в дозе, рассчитанной по данным эластазного теста или в стартовой дозе не менее 100000 ЕД липазы в сутки на длительный срок [12]. Кроме того, длительное использование подобранных доз ферментных препаратов IV поколения в сочетании с подходами к коррекции вторичных механизмов ЭН ПЖ приводит к достоверному купированию болевого абдоминального и диспепсического синдромов, стеатореи, улучшению ТС, а также повышению КЖ, что подтверждает эффективность выработанных схем индивидуальной терапии.

1.7.4. Коррекция трофологической недостаточности при хроническом панкреатите

По данным литературы, приблизительно 80% пациентов используют комбинации анальгетиков, придерживаются соблюдения диетических рекомендаций и принимают ферментные препараты, кроме того 10-15% пациентов нуждается в назначении сипингового питания, 5% - в энтеральном введении питательных смесей, и приблизительно 1% требует парентеральной поддержки [42, 84, 121].

Диетотерапия при ХП направлена на достижение двух целей, первая и основная из которых – это коррекция недостаточности питания, вторая – облегчение боли путем снижения стимуляции ПЖ.

Пациентам с ХП показано назначение диеты с низким содержанием пищевых волокон, так как пищевое волокно может адсорбировать ферменты ПЖ и микронутриенты.

В последнее годы активно в клинической практике используется назначение готовых питательных смесей, которые легко усваиваются и легче переносятся пациентами с ЭН ПЖ. В 2002 г. в Индии проводилось клиническое исследование, которое оценивало эффективность

применения коммерческой питательной смеси Нутрен (Нестле, Швейцария) и традиционного сбалансированного питания домашнего приготовления. Врачом-диетологом были собраны сведения о рационе каждого пациента и установлены суточное потребление белков, жиров, углеводов, а также суточная калорийность рациона. Оценивали белковый обмен, суточную потребность в питательных веществах при помощи уравнения Харриса-Бенедикта. Все пациенты получали ФЗТ. Рекомендованное соотношение питательных веществ было следующим: углеводы – 60%, белки 10–15%, жиры – 25–30 % общей энергетической ценности рациона.

Пациенты 2 группы получали питательную смесь Нутрен в количестве 250 мл. Соотношение питательных веществ в питательной смеси следующее: углеводы – 51 %, белки 16 %, жиры – 33 % общей энергетической ценности рациона.

Данное клиническое исследование показало, что питательная смесь и обычное диетическое питание одинаково эффективны для улучшения питательного статуса пациентов. В обеих группах получено значимое улучшение антропометрических показателей, увеличение потребления питательных веществ, улучшение показателей экзокринной функции и облегчение болевого синдрома. Кроме того, было показано, что при ХП отсутствует необходимость в ограничении общего количества жиров, потреблении их отдельных видов (например, замена обычных жиров триглицеридами), поскольку дефицит панкреатической липазы может быть эффективно устранен с помощью ФЗТ [139].

Лечение ТН при заболеваниях ПЖ, требует прежде всего восполнения недостаточной продукции ферментов и дефицита витаминов, макро- и микроэлементов. При мальнутриции пациенты нуждаются в больших (то есть достаточных) дозах ферментных препаратов [77, 78, 131, 132].

Сипинговое питание может остановить потерю веса и отсрочить необходимость проведения энтеральной поддержки у 10-15 % пациентов [84].

Заключение

Количество работ, посвященных коррекции ТН у людей, страдающих ХП, оценке КЖ, изучению влияния социального статуса на течение болезни малочисленно. С другой стороны, ХП характеризуется непрерывно прогрессирующим течением. Во всем мире растет число случаев ХП и рака ПЖ.

В настоящее время в экономически развитых странах стали появляться публикации, касающиеся ранней диагностики ТН, способах ее коррекции. Однако, в отечественном здравоохранении синдром ТН, как правило, игнорируется врачами первичного звена. Несмотря на большое количество всевозможных методов исследования, ранняя диагностика ХП остается затруднительной. Отсутствует единый протокол обследования и лечения таких пациентов. В

связи с распространенностью данной патологии, важно разработать варианты патогенетического и симптоматического лечения у пациентов с ХП и ТН.

Больные с панкреатической недостаточностью должны получать адекватную обезболивающую и ФЗТ. Следует проводить коррекцию ТН, восполнение дефицита витаминов и микроэлементов. Такие пациенты должны регулярно посещать врача, проходить периодические медицинские осмотры, следить за своим питанием, весом.

Данное клиническое исследование позволит оценить встречаемость ТН и степень выраженности, эффективность схем ее коррекции, а также выявить факторы, влияющие на КЖ, ее продолжительность и летальность среди пациентов с ХП. Наше исследование не имеет аналогов, является актуальным и своевременным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

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

Данная работа посвящена изучению и выявлению клинических особенностей течения ХП в зависимости от этиологического фактора, выраженности ТН и влиянию данного заболевания на КЖ пациентов.

Протокол обследования и используемые опросники были утверждены локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России.

Проведено открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование.

Критерии включения пациентов в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 лет до 83 лет;
- наличие хронического обструктивного или алкогольного панкреатита;
- подписанное пациентами информированное согласие на участие в исследовании и опубликование полученных результатов.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- острые хирургические состояния (острый панкреатит, синдром мезентериальной ишемии, кишечная непроходимость, аппендицит и т.д.);
- синдром Золлингера-Эллисона и другие нейроэндокринные опухоли;
- наличие оперативных пособий на толстой кишке (гемиколэктомия, тотальная колэктомия);
- заболевания кишечника, сопровождающиеся синдромом нарушенного всасывания;
- наличие заболеваний в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистая, печеночная или почечная недостаточность, СД и др.), требующие интенсивных мер и специального лечения;

- сопутствующий прием препаратов, влияющих на тонус большого дуоденального сосочка (антагонистов кальциевых каналов, нитратов);
- злокачественные опухоли органов пищеварения и других локализаций, химиотерапия и лучевая терапия в анамнезе;
- наркомания;
- ВИЧ-инфекция;
- лактация, беременность или неиспользование адекватных мер контрацепции женщинами детородного возраста;
- отказ от участия в исследовании;
- отсутствие письменного информированного согласия пациента.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- нарушение режима пребывания в стационаре;
- употребление алкоголя, несоблюдение режима приема лекарственных препаратов на амбулаторном этапе исследования;
- неявка на визиты к врачу.

Критерии установления диагноза «хронический панкреатит»

Диагноз ХП устанавливался на основании оценки жалоб пациентов, данных анамнеза заболевания и жизни, объективных и лабораторно-инструментальных данных в соответствии с Национальным руководством по гастроэнтерологии [13] и критериями классификации М. Buchler, 2009 [55].

2.2. Клиническая характеристика пациентов

Для реализации поставленных задач использован метод продольного аналитического исследования с соблюдением принципов доказательной медицины.

Данная работа проводилась в два этапа: 1 этап – лечение в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, 2 этап – амбулаторный в консультативно-диагностическом отделении больницы.

В работу вошли 137 пациентов: 60 (44%) женщин и 77 (56%) мужчин. Возраст пациентов колебался от 22 до 82 лет, средний возраст составил $52 \pm 13,3$ года.

В ходе проведенного обследования больные были разделены на две группы по этиологическому признаку ХП. В I группу вошли 60 человек с хроническим алкогольным панкреатитом (ХАП), систематически употреблявшие алкоголь в токсичных дозах, с привычным

пьянством или хроническим алкоголизмом в анамнезе. Под токсичной дозой принята дозировка более 40 г этанола в сутки для мужчин, и более 20 г этанола в сутки - для женщин [11]. Эта группа представлена 48 (80 %) мужчинами и 12 женщинами (20%), средний возраст которых составил $46,2 \pm 11,3$ лет.

Во II группу вошли 77 пациентов с хроническим обструктивным панкреатитом (ХОП). Из них: 29 (37,6%) мужчин и 48 (62,4%) женщин; средний возраст – $56,8 \pm 13$ лет.

Схема клинического исследования представлена на рисунке 3.

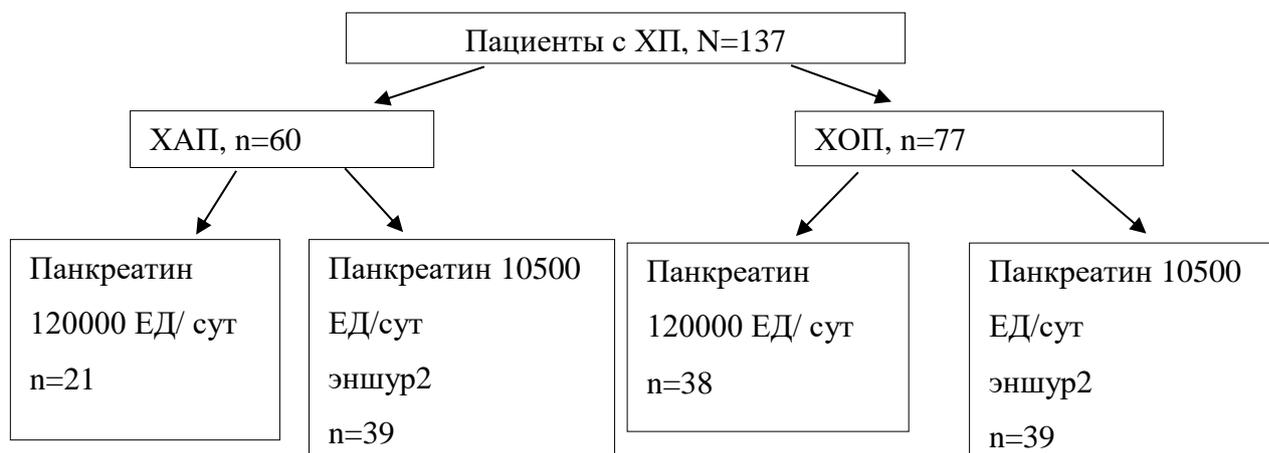


Рисунок 3. Схема клинического исследования

Кроме этого, пациенты получали одинаковую спазмолитическую терапию (папаверин 120 мг/сут) и антисекреторную терапию (омепразол 40 мг/сут).

При поступлении в стационар 104 (76%) больных жаловались на боли в животе, у 33 (24%) - боли отсутствовали. Из них 24 пациента с ХАП.

Нарушения стула отмечали 45 (32%) больных, диспепсические явления – 54 (39%), 27 (20%) - снижение массы тела на 1-2 кг за месяц.

Среди употребляемых напитков преобладали крепкие спиртосодержащие напитки – 75% (водка – 62%, коньяк – 13%). Распределение алкогольсодержащих напитков представлено на рисунке 4.

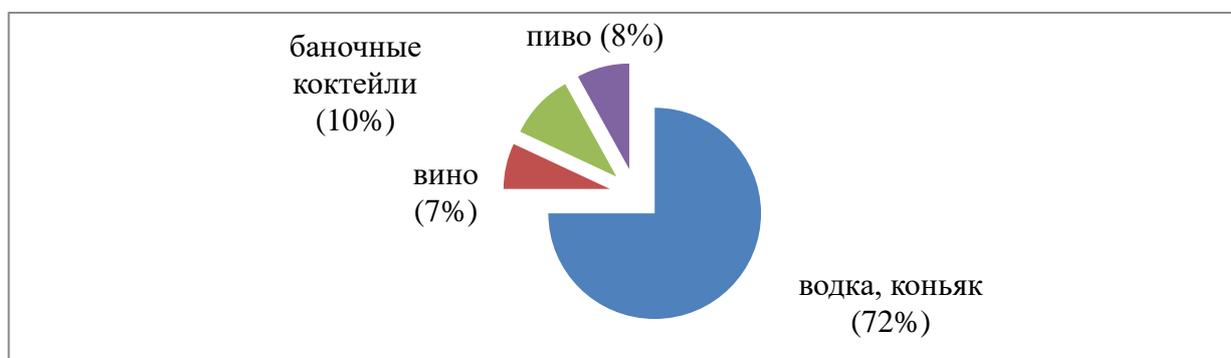


Рисунок 4. Распределение употребления видов алкогольных напитков

Во II группе этиологическими факторами развития ХОП явились органические заболевания ЖП (25%), дискинезия желчевыводящих путей (ЖВП) (44%), постхолецистэктомический синдром - ПХЭС (31%) и др. (рисунок 5).

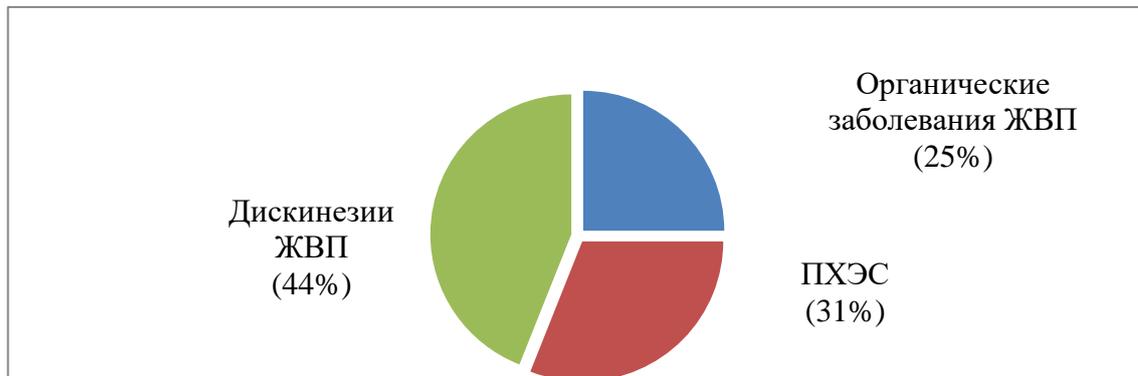


Рисунок 5. Этиологические факторы развития хронического обструктивного панкреатита

2.3. Методы исследования

2.3.1 Клинические и параклинические методы исследований

Всех пациентам, включенных в диссертационную работу, обследовали по разработанному протоколу, утвержденным локальным этическим комитетом (таблица 4).

Таблица 4. Протокол обследования пациентов с хроническим панкреатитом (N=137)

Визиты Диагностические мероприятия	Этап обследования		
	Стационарный этап		Амбулаторный этап 67-70 сут.
	1-3 сут.	7-10 сут.	
1. Анализ жалоб и данных анамнеза	+	+	+
2. Анкета социально-демографического статуса	+		
3. Физикальный осмотр	+	+	+
4. Анкета оценки ТС	+	+	+
5. Анкета ПАСК, Сетка LEGO	+		
6. Опросник SF-36	+		+
7. Опросник GSRS	+		+
8. Лабораторные методы: • общий анализ крови • общий анализ мочи • копрологическое исследование кала • биохимический анализ крови • коагулограмма • диастаза мочи • определение фекальной эластазы-1 в кале	+	+	+
9. Анализ кала на дисбактериоз	+		+
10. УЗИ брюшной полости	+		
11. ЭГДС	+		
12. Водородный дыхательный тест с нагрузочной пробой (лактозула, глюкоза)	+		+
13. Динамическая гепатобилисцинтиграфия*	+		
14. КТ брюшной полости	+		

Примечание: * - Исследования выполнялись по показаниям.

Общее количество методов обследования пациентов с ХП представлено в таблице 5.

Таблица 5. Диагностический комплекс обследования пациентов с ХП (N=137)

Диагностические мероприятия	Количество
1. Анализ жалоб и данных анамнеза	411
2. Анкета социально-демографического статуса	137
3. Физикальный осмотр	411
4. Анкета оценки ТС	411
5. Анкета ПАСК, Сетка LEGO	137
6. Опросник SF-36	274
7. Опросник GSRS	274
8. Лабораторные методы:	
• общий анализ крови	411
• общий анализ мочи	137
• копрологическое исследование кала	137
• биохимический анализ крови	411
• коагулограмма	274
• диастаза мочи	274
• определение фекальной эластазы-1 в кале	274
9. Анализ кала на дисбактериоз	274
10. УЗИ брюшной полости	137
11. ЭГДС	137
12. Водородный дыхательный тест с нагрузочной пробой (лактоза, глюкоза)	137
13. Динамическая гепатобилисцинтиграфия	40
14. КТ брюшной полости	35
Всего	5250

При первичном осмотре анализировались жалобы пациента, выделяли болевой, диспепсический, астенический и другие синдромы. При оценке болевого синдрома уточнялись такие характеристики боли как интенсивность, иррадиация, провоцирующие факторы, эффект от используемых лекарственных средств (таблица 6).

Таблица 6. Бальная система объективной оценки выраженности болевого синдрома

Выраженность болевого синдрома в баллах	Интерпретация баллов
0 баллов	нет болей
1 балл	постоянные или эпизодические тупые, ноющие боли, не требующие приема спазмолитиков и/или анальгетиков, не нарушающие сон
2 балла	умеренные, непостоянные боли, требующие эпизодического применения спазмолитиков и/или ненаркотических анальгетиков
3 балла	интенсивные постоянные или эпизодические боли, купируемые приемом спазмолитиков и/или ненаркотических анальгетиков

Выраженность синдрома метеоризма оценивалась по бальной системе (таблица 7).

Таблица 7. Бальная оценка метеоризма

Выраженность метеоризма в баллах	Интерпретация баллов
0 баллов	симптом отсутствует
1 балл	симптом слабо выраженный (не требует приема лекарств)
2 балла	симптом умеренно выраженный (требует эпизодического приема лекарств, не нарушает дневную активность больного)
3 балла	симптом выраженный (мешает обычной деятельности, требует постоянного приема лекарств)

Для оценки нарушения стула использовалась Бристольская шкала кала (таблица 8).

Таблица 8. Бристольская шкала кала [114]

Тип	Характеристика
1	Отдельные твердые комки подобно орехам (пассаж затруднен)
2	Кал в форме колбаски, но комковатый
3	Кал в форме колбаски с трещинами на поверхности
4	Гладкий и мягкий кал в форме колбаски или змеи
5	Мягкие шарики с ровными краями
6	Рыхлые частицы с неровными краями
7	Жидкий неоформленный кал

На основании проведенного обследования пациентов были выделены основные клинические синдромы.

Изучены данные анамнеза жизни и заболевания, влияние социальных факторов (уровня образования, семейного положения и т.д.) и факторов риска (курение, алкоголь, питание). У пациентов уточнялся вид наиболее чаще употребляемого алкогольсодержащего напитка, его количество и частота употребления в неделю.

Влияние табакокурения среди курильщиков оценивалось путем вычисления параметра пачко-лет. Кроме этого уточнялось содержание никотина и смол в выкуриваемых сигаретах.

Для оценки социально-демографического статуса использовалась специально разработанная на кафедре госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова анкета, утвержденная локальным этическим комитетом университета (таблица 9).

Таблица 9. Анкета оценки социально-демографического статуса

<u>Анкета оценки социально-демографического статуса</u>		
1. Фамилия	Имя	Отчество _____
		2. Пол: _____
3. Дата рождения, возраст: _____	4. Профессия: _____	
5. Уровень образования:		
<input type="checkbox"/> Высшее профессиональное	<input type="checkbox"/> Среднее общее	
<input type="checkbox"/> Неполное высшее профессиональное	<input type="checkbox"/> Основное общее	
<input type="checkbox"/> Среднее профессиональное	<input type="checkbox"/> Начальное общее или нет начального образования	
<input type="checkbox"/> Начальное профессиональное		
6. Трудовая занятость:		
<input type="checkbox"/> Работаете на предприятии или организации, приносящее доход	<input type="checkbox"/> Являетесь пенсионером и работаете	
<input type="checkbox"/> Временно нигде не работаете	<input type="checkbox"/> Являетесь пенсионером и не работаете	
<input type="checkbox"/> Не работаете по состоянию здоровья (инвалид)	<input type="checkbox"/> Работаете и учитесь	
	<input type="checkbox"/> Студент учебного заведения	
7. Семейный статус:		
<input type="checkbox"/> Никогда не состояли в браке	<input type="checkbox"/> Разведены	
<input type="checkbox"/> Состоите в браке	<input type="checkbox"/> Вдовец / вдова	
8. Курите ли вы?		
<input type="checkbox"/> Никогда не курил / курила		
<input type="checkbox"/> Бросил курить и не начинал снова		
<input type="checkbox"/> Курю в настоящее время.		
9. Как часто вы употребляете алкогольные напитки:		
<input type="checkbox"/> Ежедневно	<input type="checkbox"/> 1 раз в месяц	
<input type="checkbox"/> 3-4 раза в неделю	<input type="checkbox"/> Реже, чем 1 раз в 2 месяца	
<input type="checkbox"/> 1 раз в неделю	<input type="checkbox"/> Не употребляю совсем	
<input type="checkbox"/> 2-3 раза в месяц		
10. Какие спиртные напитки вы предпочитаете		
<input type="checkbox"/> Крепленое вино	<input type="checkbox"/> Пиво	<input type="checkbox"/> Водка
<input type="checkbox"/> Коктейли	<input type="checkbox"/> Сухое вино	<input type="checkbox"/> Коньяк
<input type="checkbox"/> Шампанское		

При физикальном осмотре оценивали антропометрические показатели: рост, вес, окружность плеча и мышц плеча, толщину кожной складки над трицепсом (таблица 10).

Таблица 10. Показатели, использованные для оценки трофологического статуса пациентов с хроническим панкреатитом (адаптировано по В.М. Луфт [20])

Показатели	Нормальные значения	Недостаточность питания		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
Баллы	3	2	1	0
ИМТ, кг/м²:				
- 18 – 25 лет	23 – 18,5	18,5 – 17	16,9 – 15	<15
- старше 25 лет	26 – 19	19 – 17,5	17,5 – 15,5	<15,5
ОП, см:				
- женщины	29 – 26	26 – 23	23 – 20	<20
- мужчины	28 – 25	25 – 22,5	22,5 – 19,5	<19,5
КЖСТ, мм:				
- мужчины	10,5 – 9,5	9,5 – 8,4	8,4 – 7,4	<7,4
- женщины	14,5 – 13	13 – 11,6	11,6 – 10,1	<10,1
ОМП, см:				
- мужчины	25,7-23	23-20,4	20,4-17,5	<17,5
- женщины	23-21	21-18,5	18,5-16,5	<16,5
Общий белок, г/л	≤ 65	64,9-55	54,9-45	≤ 44
Альбумин, г/л	≥ 35	34,9 – 30	29,9 – 25	≤ 24
Лимфоциты, 10³/мкл	>1,8	1,8-1,5	1,4-0,9	< 0,9
Сумма баллов	21	20-15	14-9	< 9

Для выявления хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) применяли анкету «постинтоксикационного алкогольного синдрома» (ПАКС, Огурцов П.П., Нужный В.П., 2001 г.), физикальных признаков ХАИ - «Сетка LeGo» (1976 г.) в модификации О.Б. Жаркова, П.П. Огурцова, В.С. Моисеева (2001 г.) [27].

КЖ оценивали по опросникам SF-36 и GSRС (русскоязычные версии, рекомендованные Межнародным центром исследования КЖ г. Санкт-Петербурга) [16].

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Общий анализ крови (ОАК) проводился всем пациентам. Выполнялся подсчет форменных элементов крови в единице объема на автоматизированной системе «Celltac MEK-6318K» (Япония) с применением реагентов одноименной фирмы. Исследование включало определение: гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарную формулу, включая лимфоциты, оценку размеров и формы клеток, скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Клинический анализ мочи с оценкой физико-химических характеристик мочи (цвет, прозрачность, удельный вес, рН, белок, глюкоза, билирубин, уробилиноген, кетоновые тела, гемоглобин) и микроскопия осадка (эпителий, эритроциты, лейкоциты, цилиндры, бактерии, соли) проводились на многофункциональном анализаторе «Labsystem-M2340» (Финляндия) с применением соответствующих реагентов одноименной фирмы.

В образцах фекалий оценивалось наличие амилореи, креатореи, стеатореи, лейкоцитов.

Биохимическое исследование сыворотки крови проводилось по стандартной методике на многофункциональном биохимическом анализаторе «Metrolab 2300» (США) с применением соответствующих реагентов. Всем пациентам определяли следующие показатели в сыворотке крови: альфа-амилаза, липаза, общий билирубин и его фракции, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы (АЛТ, АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КФК), общий белок и его фракции с подсчетом абсолютного количества, холестерин и липидные фракции, мочевины, креатинин, электролиты крови (калий, натрий, хлор, кальций, ионизированный кальций), глюкоза крови, гликированный гемоглобин, С-реактивный белок, железо, общая железосвязывающая способность.

Определение активности липазы крови и ФЭ-1 проводили в лабораториях «АрхиМед» и «НАКФФ».

Показатели коагулограммы (протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, тромбиновое время) исследовали на анализаторе «Sysmex» (Япония).

Всем пациентам определяли уровень диастазы мочи на анализаторе «Metrolab 2300» (США).

Определение ФЭ-1 осуществлялось при помощи ИФА-набора (ScheVo Biotech, Германия).

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

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

- менее 100 мкг/г кала – ЭН ПЖ тяжелой степени.

Анализ кала на дисбактериоз осуществлялся в бактериологической лаборатории ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова по стандартным методикам на питательных средах. Образцы кала предварительно гомогенизировали, для обогащения использовали селенитовый бульон. Для культивирования применяли среды Плоскирева, Эндо, Сабуро, Блаурокка. Факультативные бактерии культивировались 24-48 ч в термостате при температуре 37 °С, бифидумбактерии - 48 ч, анаэробы и бактероиды – 4-5 сут. в анаэроостате. Посевы на среду Сабуро культивировались 96 ч при температуре 28-30 °С. После идентификации микроорганизмов производился пересчет содержания каждой таксонометрической группы (колониеобразующие единицы - КОЕ) на 1 г исследуемого материала (таблица 11).

Таблица 11. Питательные среды для исследования микробиологического состава кала

Название среды (Фирма, страна производитель)	Высеваемые микроорганизмы
Агар Эндо-ГРМ (ФГУП ГНЦПМ г. Оболенск, РФ)	Энтеробактерии
НЕКТОЕН agar (Bio-Rad, Франция)	Шигеллы, сальмонеллы
Yeast and Mould agar (Сабуро-агар) с добавлением 10% молочной кислоты (OXOID, Англия)	Грибы
ГРМ-агар с добавлением бараньей крови дефибринированной (ЭкоЛаб, РФ)	Стрептококки
Mannitol Salt Agar (OXOID, Англия)	Стафилококк
Энтерококкагар (ФГУП ГНЦПМ г. Оболенск, РФ)	Энтерококки
Селенитовый бульон (питательная среда сухая) (НПЦ «Биокомпас-С», РФ)	Сальмонеллы
Среда МРС -2 (ЗАО "НИЦФ")	Лактобактерии
Среда Блаурокка (ФГУП ГНЦПМ г. Оболенск, РФ)	Бифидумбактерии
Висмут-сульфит-ГРМ агар (ФГУП ГНЦПМ г. Оболенск, РФ)	Сальмонеллы
SPS Agar (Himedia, Индия)	Клостридии

Примечание: ГРМ – гидролизат рыбной муки, Среда МРС (MRS) – агар de Man Rogosa Sharpe, SPS – агар – сульфит-полмиксин-сульфадиазин - агар

Для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам использовались готовые наборы дисков с антибиотиками в минимальной подавляющей концентрации фирмы OXOID (Англия) с применением диспенсера одноименной фирмы.

2.3.3. Инструментальные методы обследования

Для характеристики слизистой пищевода, желудка, ДПК проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) на аппарате «Olympus CV-180 EVIS EXERA» (Япония).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства выполнялось всем больным на аппарате "PHILIPS - 2000 Medicine System" (Германия) с применением секторальных датчиков с частотой от 3,5 до 5,0 МГц. Оценивали форму, размеры, контуры, структуру паренхимы печени, ПЖ, ее взаимоотношение с окружающими органами и сосудистыми структурами, ширину главного панкреатического протока, размер ЖП, внутрипеченочных и внепеченочных желчных путей, общего желчного протока, состояние капсулы паренхиматозных органов, наличие очаговых образований ПЖ.

Для диагностики синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) проводился водородный дыхательный тест на водородном анализаторе «Gastro+ Gastrolyzer» (Англия) с применением нагрузочных проб глюкозой (50 г) или лактулозой (15 мл) с измерением базального уровня, через 15, 30, 45 и 60 мин.

Для оценки выделительной функции печени и сократительной способности ЖП проводилась гепатобилисцинтиграфия с нитросорбитом на двухдетекторной ротационной гамма-камере DST-Xli (General Electric, США).

При подозрении на объемные образования ПЖ проводилось КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием на мультиспиральном томографе (80X2+160 срезов) Aquilion Prime, Toshiba (Япония).

2.4. Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ Excel 7.0 и Statistica 13.0. Для каждой серии результатов вычисляли медиану (Me), 25% и 75% квартили (L/H).

Нормальность распределения показателей оценивалось по критерию Колмогорова-Смирнова и Шапиро–Уилка.

Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся тест Манна-Уитни, непараметрические критерии множественных сравнений (критерий Круаскала-Уоллиса).

Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводилось с использованием теста χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера (F).

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

Для оценки корреляции были использованы непараметрические методы - корреляционный анализ Спирмена.

Для оценки выживаемости использован метод Каплана-Маера, оценивали критерий Гехана-Уилкоксона, лог-ранговый критерий. Использовалась регрессионная модель Кокса.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

ГЛАВА 3. СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Для оценки социально-демографической характеристики была использована специально разработанная на кафедре госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России анкета, которая также была утверждена локальным этическим комитетом университета (таблица 9).

У всех пациентов уточнялось семейное положение. Из опрашиваемых пациентов 60 (44%) человека состояли в браке, 33 (24%) были разведены, 20 (14,5%) – вдовцы/вдовы, 17 (12,5%) – холосты, 7 (5%) находились в сожительстве. Среди российских пациентов в нашем исследовании отмечено большее количество разводов, по сравнению с данными, представленными в публикации европейских коллег, что негативно сказывается на психической составляющей здоровья [118].

В польском исследовании количество женатых пациентов было выше – 72%, количество разведенных, холостых, вдовцов было ниже – 14%, 12%, 2% соответственно [118].

Среди российских пациентов у 26 (19%) дети отсутствовали. Одного ребенка в семье имели 61 (44%) пациентов, двое детей – у 45 (33%), трое детей – у 5 (4%).

Анализировались жилищные условия: в общежитии с семьей проживало 5 человек, отдельно в общежитии – 1 человек, в квартире с семьей - 117 (85%), отдельно в квартире - 14 (10%) человек.

Исследуя уровень образования в обеих группах, преобладали лица, имеющие профессиональное образование (среднее – у 67 (49%) человек, высшее – у 46 (33,5%)); среднее общее образование получили 24 (17,5%). Статистическое различие по группам не получено, из чего следует, что уровень образования не влияет на этиологию ХП. При корреляционном анализе выявлена отрицательная взаимосвязь ($r=-0,39$) между уровнем образования и трудозанятостью, что указывает на сложности в поиске достойной работы, и, возможно, является причиной внутренних конфликтов. Полученные сведения несколько отличаются от данных польского исследования [118], что связано с различием европейской системы образования и российской. Среди больных ХП преобладали пациенты со средним образованием (44%), затем - с начальным образованием (30%), а среднее профессиональное образование имели 17%, высшее образование – у 7%. Кроме того, исследование не выявило корреляционной связи между КЖ и уровнем образования, что согласуется с нашими результатами.

Одним из главных показателей социальной активности гражданина является трудовая деятельность. В исследуемой выборке лишь 29,5% (n=40) пациентов имели постоянное место работы; безработные составили 23% (n=32); неработающие пенсионеры – 13% (n=18). У 34,5% (n=47) пациентов имелась инвалидность: I группы – у 6 пациентов, II группы – у 34 и III группы – у 7. Полученные данные согласуются с результатами А. Mokrowiecka [118].

В польском исследовании пенсионеры оставили 7%, инвалиды по здоровью – 44%, работающие – 28% и безработные – 21%.

Социально-экономическое положение больных ХП также оказалось неудовлетворительным. Большинство пациентов (64%) были моложе 50 лет, а остальные являлись пенсионерами или безработными. 44% пациентов были уволены из-за ХП в связи с требованиями пенсионной системы в Польше. Прослеживалась отрицательная взаимосвязь факта безработицы почти со всеми шкалами SF-36 (за исключением психического здоровья). Аналогичным образом, при использовании другого опросника EORTC QLQC30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30 of European Organisation for Research and Treatment Cancer) /QLQ PAN26 (Pancreatic Cancer module) при потере работы у пациентов с ХП чаще наблюдались тошнота, рвота, бессонница и болевой синдром [70].

В исследовании Т.В. Gardner и соавторов, из 111 пациентов с ХП только 37% продолжали работать как прежде, а 74% поменяли свою трудовую деятельность из-за ХП. Респонденты сообщили, что к ним не относились с уважением, задевали достоинство, называя алкоголиками или наркоманами [65].

Из включенных в обследование пациентов 70 (51%) курили (табл. 12). По данным А. Mokrowiecka, курящие пациенты с ХП составили 88% в исследуемой выборке [118]. The North American Pancreatitis Study 2 продемонстрировала высокую распространенность курения среди пациентов с ХП – 47,3%, и 71,4 % - хотя бы один раз в жизни имели эпизод курения [45]. В японском исследовании распространенность курения среди пациентов с ХП составила 44,9%, курение в анамнезе отмечено у 74,6% [164].

У пациентов с ХАП в сравнении с пациентами с ХОП курение было более распространено (47 (78%) и 13 (22%) пациента соответственно). Отмечена умеренная положительная корреляционная взаимосвязь ($r=0,55$) между количеством выкуриваемых сигарет и употребляемого алкоголя, кратностью его потребления. Также выявлена отрицательная умеренная взаимосвязь ($r=-0,38$) между курением и КЖСТ, что может свидетельствовать о негативном влиянии курения на ТС и являться фактором риска развития ТН. Пациентам рассчитывали индекс курения (произведение количества выкуриваемых за день сигарет на стаж курения в годах, деленный на 20).

Преобладали лица, выкуривавшие более полпачки сигарет в сутки (рисунок 6).



Рисунок 6. Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по величине индекса курения

По количеству выкуриваемых сигарет полученные данные совпадают с результатами других исследований [137].

Среди курящих в 4 раза преобладали мужчины (56 (41%) против 14 (10%) женщин; $p=0,000009$).

За последнее десятилетие опубликовано большое количество работ, посвященных изучению влияния курения на течение ХП и КЖ больных [45, 68, 91, 99, 154-157, 164].

В 2018 г. опубликованы результаты американского исследования, посвященного КЖ пациентов с ХП среди курящих и некурящих [137]. Выявлена корреляционная связь между уровнем образования и курением: лица с более высоким уровнем образования курили реже ($p=0,004$). Кроме того, европеоиды курили чаще, чем афроамериканцы и латинос ($p=0,02$). Проанализированы показатели социального статуса: установлено отсутствие взаимосвязи между возрастом, полом, семейным положением, трудозанятостью и курением.

Нами установлена отрицательная умеренная корреляционная взаимосвязь ($r=-0,31$) между возрастом пациентов и фактом курения: среди лиц молодого возраста курящие пациенты встречались чаще по сравнению с лицами старшего возраста. Мужчины более подвержены этой вредной привычке ($r=0,36$).

В работе проведена оценка КЖ, использовался опросник PANQOLI (Pancreatitis Quality of Life Instrument) [130]. КЖ курящих пациентов было значительно хуже по сравнению с некурящими пациентами ($p=0,003$). У курящих установлена более высокая распространенность депрессии и повышенный уровень тревожности ($p=0,005$): однако при этом психологическая адаптация была лучше, чем у некурящих пациентов ($p=0,009$). Проводился мультифакторный анализ, включающий демографические показатели, курение, течение ХП, осложнение и этиологию ХП, в результате которого выявлена лишь достоверная ассоциация между курением и КЖ ($p=0,008$).

У курящих пациентов ИМТ был достоверно ниже ($24,1 \text{ кг/м}^2$ против $28,7 \text{ кг/м}^2$, $p=0,002$), а также имелся более низкий уровень преальбумина ($p=0,04$). В нашем исследовании выявлена слабая отрицательная корреляция ($r=-0,22$) между курением и ИМТ. При этом выявлено различие по ИМТ между курящими и некурящими пациентами: ИМТ у некурящих пациентов составил $24 (21,5/ 27) \text{ кг/м}^2$, а у курящих – $23 (19/25) \text{ кг/м}^2$; $p=0,009$ (рисунок 7).

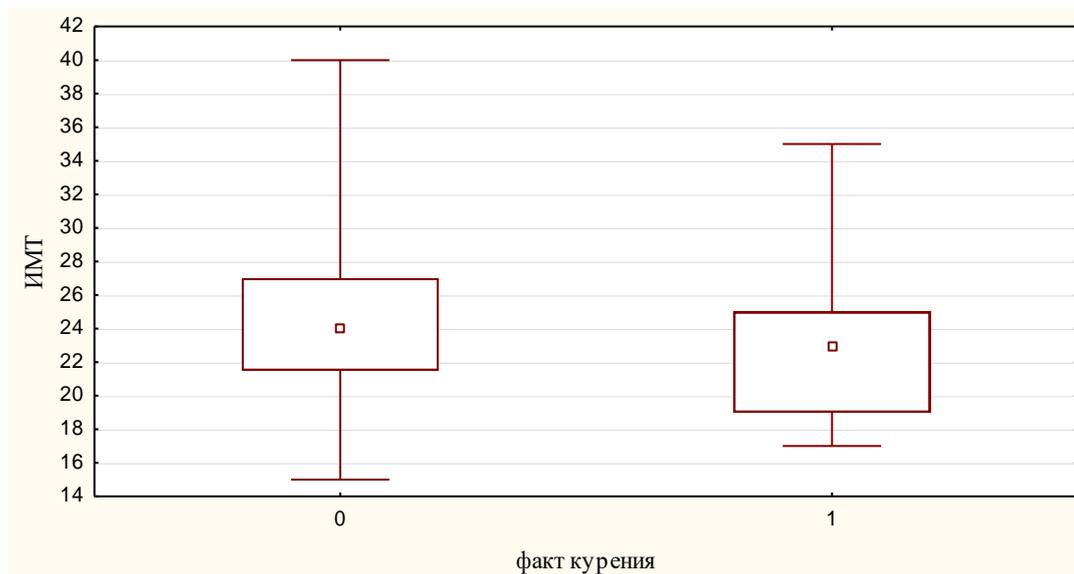


Рисунок 7. ИМТ у курящих (1) и некурящих (0) пациентов

Также было отмечено, что курящим пациентам чаще назначались наркотические анальгетики с целью купирования болевого синдрома ($95,8\%$ vs $71,1\%$, $p=0,001$) и ферментозаместительная терапия ($95,8\%$ против $73,3\%$, $p=0,002$).

Таким образом, проанализировав большое количество медицинских публикаций [45, 68, 101, 135, 137, 142, 154], установлено, что курение является прямым фактором риска ОП и ХП, а также курение ассоциировано с развитием кальцификации, ЭН ПЖ, псевдокистами [99, 154]. Однако в нашем исследовании корреляционных взаимоотношений между курением и ЭН ПЖ не выявлено.

В нашем исследовании верификация алкогольной этиологии ХП была затруднена из-за отрицания факта длительного употребления алкоголя в токсичных дозах, что требовало применения опросников, анкет, бесед с родственниками.

Ме длительности алкоголизации составила 6,5 лет (2 года / 12,5 лет). Крепкие алкогольные напитки (75% , из них: водка – 63% , коньяк – 12%) были наиболее распространенными среди пациентов с ХАП. Ме выпиваемого в сутки алкоголя составила 500 мл ($350 \text{ мл} / 1000 \text{ мл}$). Кратность употребления алкоголя представлена на рисунке 8.

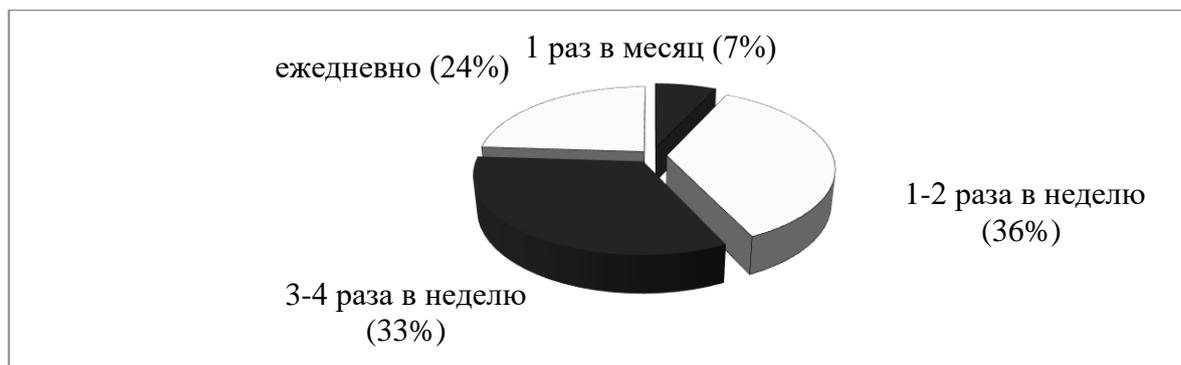


Рисунок 8. Частота употребления алкоголя у пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом

При корреляционном анализе выявлена отрицательная умеренная взаимосвязь между возрастом пациентов и количеством ($r=-0,5$), а также возрастом и частотой употребления спиртосодержащего напитка ($r=-0,4$), то есть в старшей возрастной группе отмечено уменьшение количества потребления алкоголя.

Всем пациентам проводилось анкетирование для выявления стигм ХАИ. Для этого использовали анкету «постинтоксикационного алкогольного синдрома» (Огурцов П.П., Нужный В.П., 2001 г.), физикальных признаков ХАИ - «Сетка LeGo» (1976 г.) в модификации О.Б. Жаркова, П.П. Огурцова, В.С. Моисеева (2001 г.) [27]. Диагноз ХАИ устанавливался при выявлении 7 и более признаков, указанных в анкете.

Признаки ХАИ были установлены у 36 (60%) пациентов с ХАП. Количество признаков ХАИ колебалось от 7 до 14.

Наиболее встречаемыми признаками ХАИ оказались: периферическая полинейропатия ($n=50$, 83%), проявляющаяся судорогами, онемением нижних конечностей, шаткостью походки; тремор ($n=49$, 69%); мышечная атрофия ($n=29$, 48%); гепатомегалия ($n=29$, 48%); артериальная гипертензия ($n=26$, 43%); телеангиэктазии ($n=17$, 28%); пальмарная эритема и сиалоденит ($n=13$, 21%); дистальный гипергидроз и следы травм, ожогов, переломов ($n=14$, 23%).

Средний балл по анкете ПАКС статистически был достоверно выше в сравнении с группой ХОП, и составил 13 баллов (таблица 12).

При анализе выявлена отрицательная умеренная взаимосвязь между выраженностью ХАИ и ТС ($r=-0,3$): чем выше балл ХАИ, тем тяжелее была ТН.

У 45 (75%) больных обнаружена алкогольная болезнь печени: алкогольный гепатит.

Таким образом, ХП болеют лица из социально неблагополучных слоев общества, включая социально-незащищенную группу – пенсионеров.

Алкогольный панкреатит является медико-социальной проблемой. Группу пациентов с ХП составляют лица трудоспособного возраста, нередко безработные, разведенные.

Социальный портрет пациентов с ХОП - это преимущественно пенсионеры, люди, с отягощенным коморбидным фоном (гипертоническая болезнь, ИБС, сахарный диабет).

КЖ пациентов с ХП также зависит от показателей социального статуса.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО И АЛКОГОЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТА

4.1. Клиническая характеристика пациентов с хроническим панкреатитом

На основании комплексного обследования 137 пациентов был проведен анализ основных клинических проявлений ХП различной этиологии.

Средний возраст (Me) всех обследованных пациентов составил 52 (42/60) года. Возраст мужчин был ниже – 51 (42/58) год, женщин – 54 (45/67) года ($p > 0,05$).

I группу составили 60 пациентов с ХАП, из них: 48 (80%) мужчин и 12 (20 %) женщин, средний возраст – 47 (39/55) лет.

Во II группу вошли 77 человек с ХОП. Из них: 29 (37,6%) мужчин и 48 (62,4%) женщин. Средний возраст пациентов в группе ХОП составил 56 (47/66) лет.

Анализ гендерных характеристик установил: пациенты в группе ХАП были моложе пациентов с ХОП (таблица 12).

Таблица 12. Данные анамнеза и результаты физикального обследования пациентов с хроническим панкреатитом

Показатели больных	ХАП, n=60 Me	ХОП, n=77 Me	p	Критерий
Возраст, годы	47	56	0,000007	U-критерий Манна-Уитни
Период болезни, годы	2	3	0,02	U-критерий Манна-Уитни
Курение	41 (68%)	16 (20,7%)	0,0000	χ -квадрат Пирсона
ХАИ, баллы	7	2	<0,0000	U-критерий Манна-Уитни
ПАКС, баллы	13	4	0,000000	U-критерий Манна-Уитни
Иктеричность кожи	9 (15%)	2 (2,6%)	0,008	χ -квадрат Пирсона
ЧСС, уд/мин	79	74	0,00009	U-критерий Манна-Уитни
Болезненность живота	36 (60%)	68 (88%)	0,00012	χ -квадрат Пирсона
Гепатомегалия	27 (45%)	4 (5%)	0,0000	χ -квадрат Пирсона

Анализируемые группы пациентов достоверно отличались по половому признаку ($p=0,0000$). В группе ХАП преобладали мужчины, в группе – ХОП – женщины. Распределение пациентов по полу с ХП представлено на рисунке 9.

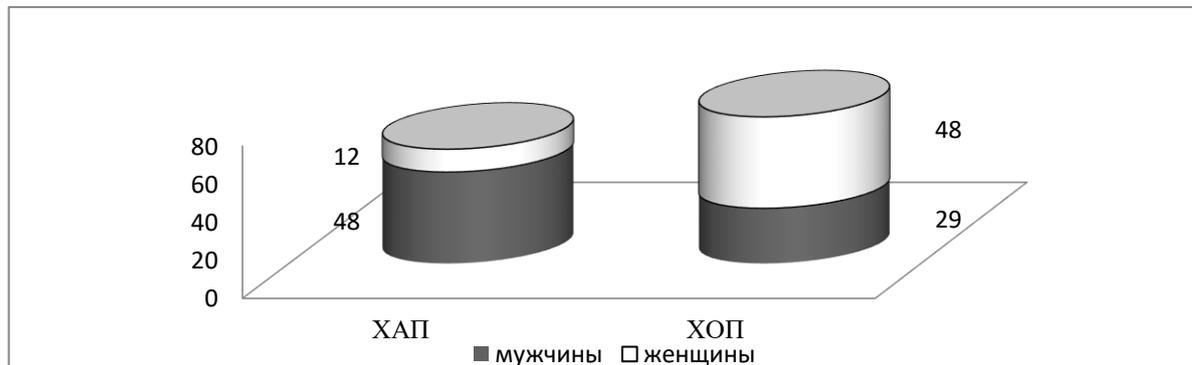


Рисунок 9. Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по половому признаку

При анализе жалоб пациентов выделены следующие синдромы: болевой, диспепсический, астенический.

Болевой синдром – самый распространенный у пациентов с ХП. На боли в животе жаловались 104 (76%) пациентов. Пациентов с ХОП боли в животе беспокоили значительно чаще, чем пациентов в группе ХАП (таблица 13). Однако, по данным I.E. Demig и соавт., болевой синдром более выражен у лиц с ХАП [127]. Это различие может быть обусловлено поздней стадией ХП с развитием атрофии паренхимы ПЖ и осложнений, а также наличием токсической энцефалопатии, снижением критики к тяжести своего состояния, поздней обращаемостью за медицинской помощью.

Таблица 13. Основные жалобы пациентов с хроническим панкреатитом

Жалобы	ХАП, n=71		ХОП, n=77		P	Критерий
	абс.	%	абс.	%		
Боли в животе:						
интенсивные	5	8	12	15,5	0,0007	χ-квадрат Пирсона
умеренные	6	10	19	24,6		
ноющие	25	41	37	48		
Вздутие живота	7	11,6	28	36	0,001	χ-квадрат Пирсона
Слабость	43	72	39	50,6	0,012	χ-квадрат Пирсона
Желтушность кожи	9	15	2	2,5	0,009	Критерий Фишера

Пациентки с ХП чаще отмечали наличие болей в животе, чем мужчины ($p=0,028$). Характеристика болевого синдрома представлена в таблице 13.

Интенсивность и тип болевого синдрома зависит от длительности заболевания [49, 58], прогрессирующим ХП (диарея, стеаторея, метеоризм), возможностью доминирования в клинической картине признаков осложнений ХП (СД, ТН) [26, 29, 34].

У 53 (39%) пациентов боль локализовалась в эпигастральной области, у 11 (8%) больных - в эпигастрии и левом подреберье, у 6 (4%) - в правом подреберье и др. Распределение по группам было одинаковым.

Иррадиацию боли описывали 22 (16%) пациентов: в поясничную область – 14, в левое и правое подреберья – 6, в правую лопатку – 2.

В 29 (21%) случаях боль возникала через 30 минут после приема пищи, в 8 (5%) – после погрешности в питании и приема алкоголя.

Жалобы на нарушения стула предъявляли 45 (33%) пациентов, из них 37 (80%) – с ХОП и 9 (20%) - с ХАП. У 17 (37%) больных - многократный стул с жирным блеском, у 14 (31%) - диарея, у 8 (17%) - чередование диареи и запоров, у 7 (15%) - только запоры.

Тошноту отмечали 54 (39%) человек. У 21 (15%) пациентов с ХП при поступлении в стационар имела рвота. На отрыжку жаловались 6 (4%) человек, на изжогу – 8 (6%) пациентов.

На вздутие живота жаловались 35 (25%) пациентов, из них: 7 - с ХАП и 28 - с ХОП; $p=0,001$ (таблица 13).

Жалобы на похудение отмечали 27 (20%) больных. Различий в группах не выявлено.

На желтушность кожных покровов жаловались 11 (8%) человек, из них: 9 с ХАП (таблица 13).

Астенический синдром (слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности) выявлен у 82 (60%) пациентов, что согласовывается с данными литературы. Пациенты с ХАП чаще предъявляли жалобы на слабость; $p=0,012$. Вероятно, астенический синдром может являться ранним предиктором развития ТН, дефицита макро- и микроэлементов. Астения при ХП может иметь множество причин.

Ме длительности заболевания группе ХАП составила 2 года (9 мес./3,5 г), группе ХОП – 3 года (1 г./7 лет).

У 32 (23%) пациентов в анамнезе имелось перенесенное оперативное вмешательство на ПЖ. Наиболее часто выполнялась абдоминализация ПЖ (выведение в брюшную полость) с дренированием и тампонированием ($n=11$), панкреатодуоденальная резекция ($n=5$) и др. В группе ХОП пациенты чаще оперировались на ПЖ (20 случаев против 12).

У 34 (25%) пациентов диагностированы нарушения углеводного обмена. Из них: 26 (76,6%) пациентов с СД 2 типа, 4 (11,7%) - СД 1 типа и 4 (11,7%) – с нарушением толерантности к углеводам; преобладали мужчины (21; 62%).

У 63 (46%) пациентов установлена сопутствующая патология: гипертоническая болезнь – у 32 (51%), язвенная болезнь желудка и ДПК – у 9 (14%), сочетание гипертонической болезни и язвенной болезни желудка и ДПК - у 7 (11%) пациентов. Различий по группам не наблюдалось.

При поступлении в стационар состояние пациентов расценивалось как удовлетворительное у 45 (33%), средней степени тяжести – 90 (66%), тяжелое – у 2 (1%).

Изменения цвета кожных покровов было отмечено у 24 (17,5%) человек: бледность кожных покровов зафиксирована у 13 человек, желтуха – у 11 больных. В группе ХАП статистически достоверно желтушное окрашивание кожи у пациентов преобладало (19 и 2 больных с ХОП). Пятна Тужилина на передней брюшной стенке выявлены у 7 (5%) человек, из них: у 6 пациентов с ХОП.

При осмотре пациентов отеки нижних конечностей чаще выявлялись у пациентов с ХАП. Наиболее распространенными были: пастозность стоп и голеней (11 пациентов); отеки стоп и нижней трети голени - у 5 пациентов; отеки стоп и голеней – у 3 пациентов.

Изменения в аускультативной картине легких были диагностированы у 3 человек.

Тахикардия была отмечена у 34 (25%) пациентов: 23 пациентов с ХАП и у 11 - с ХОП. Повышение АД выявлено у 18 (13%) пациентов.

При пальпации живота болезненность отмечена у 104 (76%) человек. Статистически достоверно болезненность живота при пальпации у больных ХОП отмечалась в 1,6 раза чаще (таблица 12). У 52 (38%) пациентов отмечена болезненность в эпигастральной области (21 – с ХАП и 31 – с ХОП), у 17 (12%) – в эпигастрии и левом подреберье (5 – с ХАП и 12 – с ХОП), у 15 (11%) – в правом подреберье и эпигастрии (7 – с ХАП и у 8- с ХОП) и др.

У 31 (23%) пациентов с ХАП при пальпации выявлена гепатомегалия. (таблица 12).

Перкуторно свободная жидкость в брюшной полости определялась у 9 (6,5%) больных, из них: 7 пациентов с ХАП; $p=0,03$.

У 52 (35%) пациентов отмечались нарушения стула. В группе ХАП – у 14 (19,7%), в группе ХОП – у 38 (49%). Нарушения стула у пациентов с ХП представлено на рисунке 10.

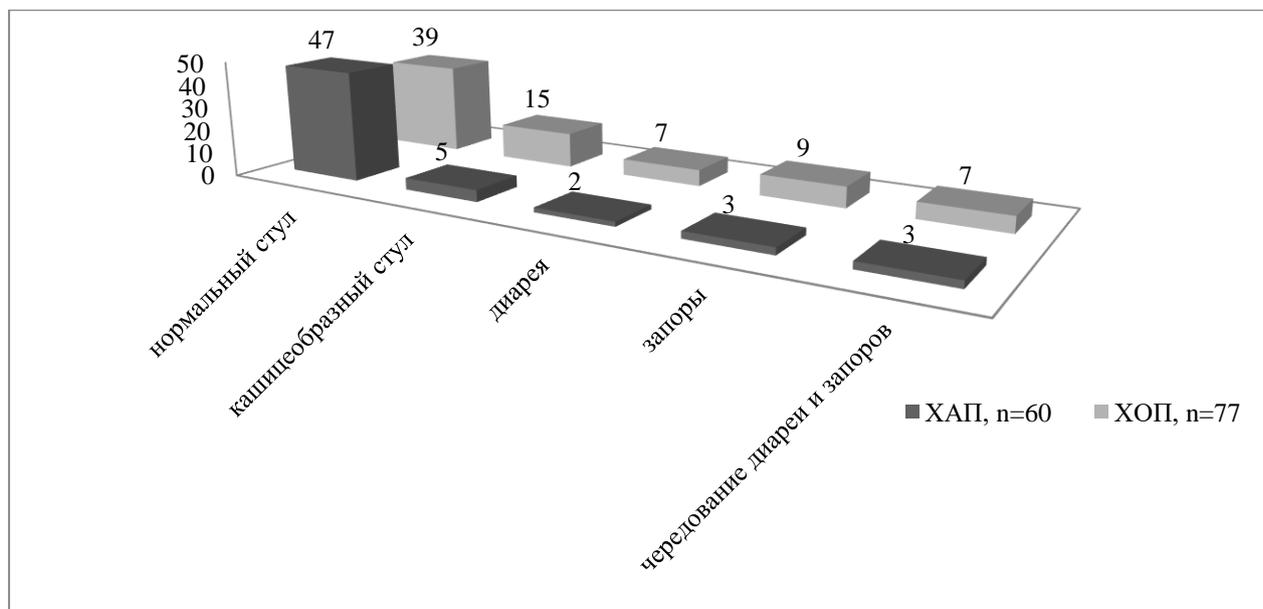


Рисунок 10. Нарушения стула у пациентов с хроническим панкреатитом различной этиологии

4.2. Данные лабораторного обследования пациентов с хроническим панкреатитом

Всем пациентам проводилось лабораторное обследование по утвержденному протоколу.

При оценке ОАК анемия была диагностирована у 24 (17,5 %) пациентов с ХП: анемия легкой степени – у 15, средней степени – у 7 и тяжелой степени – у 2.

Таблица 14. Показатели общего анализа крови пациентов с хроническим панкреатитом

Показатели	Me ХАП (n=60)	Me ХОП (n=77)	p*
НЬ, г/дл	13,8	14,2	0,28
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,21	4,59	0,0007
Цветовой показатель	0,97	0,92	0,003
Тромбоциты, $10^9/л$	195,5	221	0,045
Лейкоциты, $10^9/л$	7,25	6,7	0,09
Лимфоциты, $10^9/л$	2	2	0,73
СОЭ, мм/ч	20	18	0,37

Примечание: * - использовался U-критерий Манна-Уитни.

Нормохромия установлена у 101 (74%) пациентов. В группе ХАП гиперхромия встречалась у пациентов в 3 раза чаще ($p=0,017$), что могло быть обусловлено токсическим поражением костного мозга на фоне ХАИ, поражением слизистой ЖКТ и неполноценным питанием. При этом

в группе ХОП в 2 раза чаще отмечена гипохромия из-за наличия железодефицита, что, скорее всего, связано со «скудным» рационом и ситофобией.

При корреляционном анализе выявлена положительная взаимосвязь между уровнем гемоглобина и ОкП ($r=0,3$), ОМП ($r=0,3$), ТС ($r=0,33$) отмечены положительные умеренные связи между ИМТ и количеством гемоглобина ($r=0,34$) и эритроцитов ($r=0,34$). Между уровнем эритроцитов и ТС получена умеренная корреляция ($r=0,41$).

Тромбоцитопения выявлена у 17 (12,4 %) пациентов. В группе ХАП она встречалась в 2 раза чаще ($p=0,017$).

Лейкоцитоз установлен у 27 (20%) пациента, статистического различия в группах не выявлено.

Лимфопения обнаружена у 58 (42%) больных, что могло быть обусловлено развитием синдрома ТН, иммунодепрессией на фоне ХАИ. Распределение в группах было одинаковым.

У 69 (50,3 %) пациентов отмечено ускорение СОЭ.

В общем анализе мочи существенных отклонений у пациентов обеих групп не обнаружено.

С целью выявления нарушения процесса пищеварения проводилось копрологическое исследование. Неоформленный стул наблюдался у 99 (72%) пациентов ($p>0,05$). Ме рН кала составила 6. Креаторея была диагностирована у 42 (30%). Умеренное или выраженное количество жирных кислот определялось у 16 (12%) пациентов, нейтральный жир - у 4 (3%), мыла жирных кислот - у 26 (19%), внеклеточный крахмал - у 13 (9%), внутриклеточный крахмал - у 31 (22%), непереваренная клетчатка - у 30 (22%), лейкоциты - у 29 (21%), йодофильная флора - у 101 (74%). Дрожжевые грибы при микроскопии выявлены у 13 (9%) больных. Однако, по вышеуказанным показателям сравниваемые группы статистически не различались.

Всем пациентам проводилось биохимическое исследование крови. Основные анализируемые биохимические показатели крови представлены в таблице 15.

Таблица 15. Основные биохимические показатели крови, исследованные у пациентов с хроническим панкреатитом

Показатели, референсные значения	Me ХАП (n=60)	Me ХОП (n=77)	p*
Мочевина (2,5-8,9 моль/л)	5,55	6,3	0,02
АСТ (5-34 Ед/л)	75	23	0,000004
АЛТ (0-42 Ед/л)	48,5	24	0,001
КФК (0-300 Ед/л)	167	84,5	0,001
ГГТП (11-61 Ед/л)	148,5	38	0,000000
ЩФ (64-306 Ед/л)	203	181	0,058
СРБ (0-5 мг/л)	13,3	7	0,19
Билирубин общ. (0-20,5 мкмоль/л)	16,3	11	0,007
Билирубин конъюгированный (0-5 мкмоль/л)	5,17	3	0,0004
Калий (3,5-5,5 ммоль/л)	4,15	4,38	0,006
Натрий (135-145 ммоль/л)	140	143	0,035
Хлор (96-106 ммоль/л)	105	106	0,007
Амилаза (25-115 Ед/л)	98	115	0,81
Липаза (13-45 Ед/л)	41,5	35,7	0,005
Глюкоза (3,3-5,5 ммоль)	6,1	5,8	0,53
Гликированный гемоглобин (до 6,1%)	6,9	6,1	0,016

Примечание: *- использован критерий Манна-Уитни.

Цитолитический синдром выявлен у 58 (42%) пациентов. Среди пациентов с ХАП гиперферментемия регистрировалась в 2 раза чаще ($p=0,000000$). Повышение активности АСТ отмечено у 54 (39%) пациентов, из них: у 38 (28%) – с ХАП и у 16 (11,6%) – с ХОП ($p=0,000000$). В группе ХАП повышение активности АЛТ встречалось в 2 раза чаще ($p=0,00001$): у 34 (25%) – с ХАП и у 15 (11%) – с ХОП. Ме АСТ пациентов с ХАП в 2 раза превышала значение АСТ при ХОП, что указывало на гепатотоксическое действие алкоголя.

Гипербилирубинемия выявлена у 37 (27%) пациентов. В группе ХАП диагностировалась в 2 раза чаще ($p=0,002$).

Синдром холестаза был установлен у 15 (11%) пациентов, при ХАП встречался в 2 раза чаще ($p=0,053$). Однако, изолированное повышение активности ГГТП выявлено у 77 (56%) пациентов,

из них: у 46 - с ХАП и 31 – с ХОП. Ме ГГТП у пациентов с ХАП в 4 раз превышала Ме ГГТП при ХОП (таблица 15).

Ме С-реактивного белка при ХАП 2 раза выше, чем у пациентов с ХОП (таблица 15), но при анализе статистической разницы не выявлено.

Всем пациентам исследован электролитный состав крови. У пациентов с ХАП Ме калия, натрия, хлора была достоверна ниже, но в пределах референсных значений, что обусловлено прежде всего тяжестью ХП.

Активность липазы была выше у пациентов с ХАИ: Ме липазы – 41,5 Ед/л (29,3 Ед/л/ 83,8 Ед/л) против Ме – 35,7 Ед/л (25 Ед/л/49,2 Ед/л); $p=0,005$.

Содержание глюкозы в исследуемых группах пациентов не различались. Однако, уровень гликированного гемоглобина был статистически выше у пациентов с ХАП.

С целью оценки ТС пациентам определены общий белок и белковые фракции (таблица 16). Гипоальбуминемия с одинаковой частотой отмечена в обеих группах. Значения уровня Ме представлены в таблице 16.

Таблица 16. Показатели белковых фракций у пациентов с хроническим панкреатитом

Показатели, референсные значения	Ме ХАП, n=60	Ме ХОП, n=77	p*
Общий белок (65-85 г/л)	70,5	71	0,95
Альбумин (33,3-57,1 г/л)	35	36	0,28
α -1 глобулины (1-4 г/л)	2,5	2,3	0,91
α -2 глобулины (4-12 г/л)	8,1	7,5	0,16
β -глобулины (5-11 г/л)	11,2	12,45	0,1
γ -глобулины (5-16 г/л)	15,3	13,95	0,36

Примечание: *- использован U-критерий Манна-Уитни.

Пациентам проводилось исследование показателей коагулограммы. Выявлены статистические различия в группах по показателям: ПТИ, МНО, АЧТВ (таблица 17).

Таблица 17. Значения показателей коагулограммы у пациентов с хроническим панкреатитом (использован U-критерий Манна-Уитни)

Показатели, референсные значения	Ме ХАП, n=60	Ме ХОП, n=77	p*
ПТИ (70-130 %)	75	88,1	0,0028
МНО (0,85-1,15)	1,12	1,03	0,0008
АЧТВ (27-39 с)	39,3	35,5	0,03
фибриноген (2-4,4 г/л)	3,13	3,07	0,71
ТВ (12-18 с)	15,8	19,9	0,21

Пациентам исследован липидный обмен (таблица 18). Значения Ме холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) были выше у пациентов с ХОП в сравнении с пациентами с ХАП. Гиперлипидемия определена у 79 (57%) пациентов.

Таблица 18. Показатели липидного обмена у пациентов с хроническим панкреатитом

Показатели, референсные значения	Ме ХАП, n=60	Ме ХОП, n=77	p*
Холестерин (3,3-5,2 ммоль/л)	4,48	5,39	0,02
ЛПВП (0,7-2 ммоль/л)	1,48	1,5	0,15
ЛПНП (0-3,9 ммоль/л)	2,64	3,26	0,07
ЛПОНП (0,26-1,04 ммоль/л)	0,53	0,6	0,8
Триглицериды (0,45-1,86 ммоль/л)	1,16	1,22	0,9

Примечание: *- использован U-критерий Манна-Уитни.

У больных ХП выявлена положительная зависимость:

- между уровнем холестерина и ОкП ($r=0,32$); ИМТ ($r=0,36$); ТС ($r=0,31$);
- между уровнем ЛПНП и ИМТ ($r=0,32$); ТС ($r=0,32$);
- между ЛПОНП и ТС ($r=0,37$); ОкП ($r=0,31$);
- между триглицеридами и ИМТ ($r=0,38$); ОкП ($r=0,43$); ОМП ($r=0,36$).

При исследовании активности диастазы в моче повышенный уровень выявлен у 61 (44,5%): у 32 пациентов - с ХАП и у 29 пациентов - с ХОП. Отмечено различие Ме диастазы ($p=0,02$): 1130 МЕ/л (327 МЕ/л / 1863,5 МЕ/л) и 526 МЕ/л (260 МЕ/л / 1204 МЕ/л) у пациентов с ХАП и ХОП соответственно.

Определение уровня ФЭ-1 проводилось всем пациентам: различий в группах не выявлено. У 44 (32%) пациентов установлена ЭН легкой степени ($n=23$) и тяжелой степени ($n=21$).

4.3. Результаты инструментального обследования пациентов

Всем пациентам проводилось УЗИ. Деформация ЖП выявлена у 49 (36%) пациентов, полипы ЖП визуализировались у 4 (3%). У 110 (80%) пациентов отмечены диффузные изменения печени и ПЖ. Статистического различия в группах не выявлено.

Конкременты в ЖП визуализировались у 17 (12%) пациентов с ХОП, билиарный сладж - у 20 (14,5%). Гепатомегалия встречалась в 1,5 раза чаще у пациентов с ХАП (31 против 20; $p=0,002$).

Наличие свободной жидкости выявлено у 14 человек (10 против 4; $p=0,027$); портальная гипертензия выявлена у 12 (8,7%) пациентов, из которых 9 – с ХАП ($p=0,02$).

Увеличение размеров головки ПЖ выявлено у 55 (40%): 33 пациентов - с ХАП и 22 пациента - с ХОП ($p=0,002$).

Дилатация ГПП протока выявлена 14 (10%) пациентов, конкременты в ГПП – у 5 (3,6%) пациентов с ХАП ($p=0,009$). Кисты ПЖ визуализировались у 13 (9%) пациентов: в хвосте ПЖ – у 5, в головке – у 4, в головке и теле ПЖ – у 2, диффузные – у 2. Кальцинаты ПЖ диагностировались у 18 (13%): диффузные - у 9, в головке ПЖ – у 9.

Для оценки слизистой верхних отделов ЖКТ проводилась ФЭГДС. Поверхностный гастрит отмечен у 105 (76,6%) пациентов. Недостаточность кардии выявлялась у 65 (47%), у пациентов с ХОП встречалась в 2 раза чаще: 25 и 40 соответственно. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы визуализировалась у 19 (14%) пациентов. У 15 (11 %) выявлено эрозивное поражение слизистой желудка и/или ДПК. Признак «манной крупы» описан у 10 (7%) пациентов. Деформация луковицы ДПК отмечена у 17 (12%) пациентов, в группе ХАП в 2,5 раза чаще ($p=0,017$).

Динамическая гепатобилисцинтиграфия выполнялась 40 пациентам с ХОП. У 20 пациентов нарушений секреторно-эвакуаторной функции не выявлено, у 12 получена легкая степень нарушений, у 4 – средняя, отключенный ЖП - у 23 пациентов, у 15 – опорожнение ЖП было замедленным.

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

На основании клинической картины и данных лабораторно-инструментального обследования определяли стадию ХП. За основу использовали классификацию Buchler M. [92]. Распределение пациентов по стадиям ХП представлено на рисунке 11.

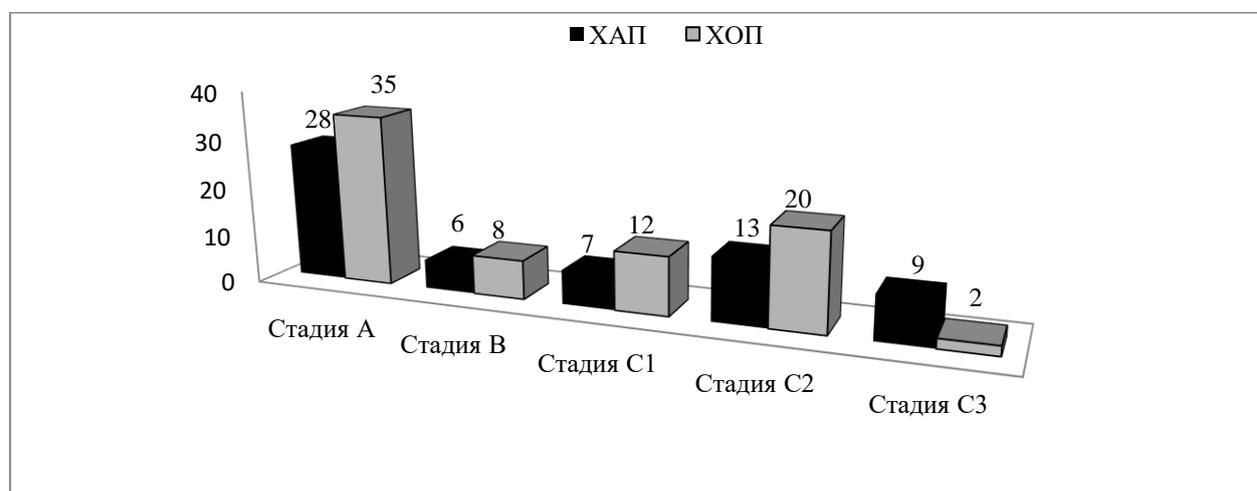


Рисунок 11. Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по стадии заболевания (по М. Buchler, 2009 [55])

4.4. Синдром избыточного бактериального роста у пациентов с хроническим панкреатитом

Для выявления синдрома избыточного роста (СИБР) выполняли копрологическое исследование, бактериологический посев кала и водородный дыхательный тест.

По данным копрологического теста умеренное и высокое содержание йодофильной флоры отмечено у 101 (74%) пациентов. СИБР в толстой кишке выявлен у 82 (60%) пациента. Спектр высеваемых микроорганизмов представлен в таблице 19.

Таблица 19. Спектр микроорганизмов, выявленных в фекалиях у больных хроническим панкреатитом

Микроорганизмы	Количество пациентов, N=82	
	ХАП, n=41	ХОП, n=41
<i>E. coli</i> гемолитическая	13	7
<i>Candida albicans</i>	4	3
<i>E. coli</i> лактозонегативная	5	5
<i>Enterobacter</i> spp.	3	6
<i>Proteus mirabilis</i>	6	3
<i>Klebsiella pneumonia</i>	14	16
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	2

Для определения СИБР в тонкой кишке использовали водородный дыхательный тест с нагрузочной пробой. СИБР выявлен у 81 (59%) пациентов, $p > 0,05$. Выявление СИБР в тонкой кишке в проводимом исследовании оказалось большим, по сравнению с данными других исследований. По данным J.E. Dominguez–Munoz, СИБР встречается у 40% больных ХП и является одной из наиболее частых причин, приводящих к недостаточной эффективности ферментной заместительной терапии [78].

4.5. Определение трофологической недостаточности у больных хроническим панкреатитом

Всем пациентам проводилось измерение антропометрических показателей: рост, масса, окружность плеча, толщина кожной складки над трицепсом.

Для диагностики ТН использовалась шкала, предложенная В.М. Луфт и А.Л. Костюченко [20]. Ме ИМТ составила 24 кг/м² (20,4 кг/м²/26 кг/м²); $p>0,05$.

Нормальный вес (ИМТ 19-25 кг/м²) определялся у 77 (56,2%) пациентов. Повышенное питание (ИМТ 25-29,9 кг/м²) имелось у 21 (15,3%) больных. ТН по оценке ИМТ была диагностирована у 21 (15,3%) пациентов, ожирение – у 18 (13,2%). Распределение значений ИМТ представлено в таблице 20.

Таблица 20. Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по ИМТ

Значение ИМТ	ХАП, n=60	ХОП, n=77
Норма (ИМТ 19-25 кг/м ²)	38	38
Повышенное питание (ИМТ 25-30 кг/м ²)	6	15
Легкая ТН (ИМТ 17,5-19 кг/м ²)	8	8
Средняя ТН (ИМТ 15,5-17,5 кг/м ²)	2	3
Тяжелая ТН ($\leq 15,5$ кг/м ²)	-	1
Ожирение 1 ст. (ИМТ 30-35 кг/м ²)	6	4
Ожирение 2 ст. (ИМТ 35-40 кг/м ²)	-	7
Ожирение 3 ст. (ИМТ ≥ 40 кг/м ²)	-	1

Использование лишь ИМТ для оценки ТС является спорным в связи с отсутствием истинного стандарта диагностики ТН. ИМТ не учитывает предварительного состояния пациента и снижения объема мышечной ткани [121]. Кроме того, у пациента ТН может быть и с нормальным и даже с повышенным ИМТ [25, 124].

При помощи сантиметровой ленты измеряли ОкП на уровне бицепса. Ме ОкП составила 25 см (24 см / 26 см); $p>0,05$. Нормальные размеры ОкП (3 балла) были отмечены у 70 (51%) пациентов: в группе ХОП в 1,7 раза чаще (44 против 26 соответственно). У 46 (33,5%) пациентов выявлено легкое уменьшение ОкП (2 балла); $p>0,05$. Размеры ОкП, которые соответствовали средней степени ТН (1 балл), измерены у 21 (15,5%): у 16 с ХАП и у 5 с ХОП соответственно; $p=0,004$. Ме баллов ОкП для ХОП составила 3 балла, для ХАП – 2 балла ($p=0,017$).

По толщине КЖСТ ХАП и ХОП существенно отличались ($p=0,000011$). Ме КЖСТ в группе ХАП составила 10 мм (10 мм / 12 мм), в группе ХОП – 12 мм (10 мм / 13 мм). КЖСТ соответствовала нормальным значениям у 79 (57,6%) пациентов. КЖСТ, которая соответствовала легкой степени ТН, отмечена у 41 (30%), средней ТН – у 10 (7,2%), тяжелой ТН – у 7 (5,2%); $p>0,05$.

По формуле вычисляли ОМП; $p > 0,05$. Ме составила 21,8 (20,2 / 22,5). Нормальные значения ОМП диагностированы у 53 (38%). По данному показателю ТН легкой степени определялась у 56 (41 %), ТН средней степени – у 20 (14,5%), ТН тяжелой степени – у 8 (6,5%).

Лимфопения обнаружена у 58 (42,3%) больных, гипопроотеинемия – у 23 (16,7%); $p > 0,05$.

Всем пациентам определяли уровень общего белка и фракции.

У 47 (34,3%) пациентов отмечена гипоальбуминемия. Гипоальбуминемия тяжелой степени (0 баллов) – выявлена у 6 пациентов, средней степени (1 балл) - у 18, легкой степени (2 балла) – у 23.

На основании вышеизложенных критериев определяли наличие ТН. Лишь у 12 (9%) пациентов отсутствовала ТН. ТН легкой степени установлена у 105 (76%) пациентов, средней степени - у 19 (14%), тяжелой степени - у 1 (1%) пациентов. Ме баллов ТН существенно отличались в группах. Ме ТН в группе ХАП составила 17 баллов (15 баллов / 19 баллов), Ме ТН в группе ХОП – 18 баллов (16 баллов / 19 баллов); $p = 0,017$.

По данным исследований, сочетание абдоминальной боли и ТН представляет собой наиболее распространенный симптомокомплекс, который требует большей частоты и длительности госпитализации по сравнению с пациентами без ЭН ПЖ [36, 98]. В нашем исследовании на боли жаловались 104 (76%) пациентов, из них сочетание болевого синдрома и ТН отмечено - у 96, а сочетание болевого синдрома и ЭН ПЖ – у 34; $p > 0,05$.

Клиническое наблюдение 1

Сочетание ожирения и трофологической недостаточности у пациента с хроническим алкогольным панкреатитом

Пациент П., 28 лет, госпитализирован в стационар с жалобами на тупые боли в верхних отделах живота, опоясывающего характера, возникающие после приема пищи и алкогольсодержащих напитков, тошноту, слабость.

Со слов больного, болен в течение последних 5 лет. Злоупотребляет алкоголем 5 лет, предпочитает пиво в количестве 6000 мл 1-2 раза в неделю.

Курит 10 лет, более 20 сигарет в день, индекс курения 10 пачка/лет. Работает слесарем, среднее профессиональное образование. Холост, проживает с родителями в квартире.

При осмотре: ИМТ - 33 кг/м². Ожирение I ст. ОкП – 29 см, ТСКТ – 12 мм, ОМП – 25,2 см. Состояние средней степени тяжести. Желтуха. Отеков нет. По органам дыхания и сердечно-сосудистой системе – без патологических изменений.

При пальпации живота определяется болезненность в эпигастрии, правом подреберье. Положительный симптом Менделя. Размеры печени по Курлову: 9x8x7 см. Нижний полюс селезенки не пальпируется.

Дизурических явлений нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При клинико-лабораторном обследовании в общем анализе крови – лимфопения ($1,7 \times 10^3$ /мкл). В общем анализе мочи – без патологии.

В биохимическом анализе крови, из патологических изменений выявлено амилаземия (266 ммоль/л, N - 25-220 Ед/л), липаземия (101 Ед/л, N - 13-45 Ед/л), общий белок - 64 г/л (N -65-85 г/л), альбумин – 34 г/л (N 33,3-57,1 г/л).

Диастазурия (амилаза мочи – 1230 Ед/л (N 0-1000 ЕД/л).

При копрологическом исследовании – стул кашицеобразный, креаторея, нейтральный жир, соли жирных кислот, амилорея, при бактериологическом посеве – избыточный рост *Pr. mirabilis*.

ФЭ - 1 – 125 мкг/г (N 200-500 мкг/г).

Водородный дыхательный тест – 15 ppm.

УЗИ брюшной полости: Диффузные изменения печени и ПЖ. Размеры ПЖ 31*16*26 мм.

ФЭГДС – поверхностный гастродуоденит.

Диагноз: Хронический токсико-метаболический панкреатит, стадия С2. ТН легкой степени (18 баллов). Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Ожирение I ст.

Пациент получал комбинированную терапию (панкреатин 30000 ЕД, эншур 2), ингибиторы протонной помпы. На фоне терапии болевой синдром был купирован на 6 сутки, диспепсические явления в первые сутки.

К моменту окончания стационарного этапа лечения в контрольных амилаза и липаза находились в референсных значениях. Через 10 недель отмечена нормализация ФЭ-1.

Несмотря на видимое отсутствие ТН и наличие ЭН ПЖ легкой степени пациенту была назначена терапия панкреатином 30000 ЕД/сут и сипинговое питание (эншур 2). Через 10 недель ЭН ПЖ регрессировала, однако сохранялась ТН легкой степени, что указывало на необходимость более длительного курса комбинированной терапии.

Клиническое наблюдение №2

Опыт использования сипингового питания у больного с хроническим алкогольным панкреатитом и трофологической недостаточностью средней степени

Пациент Р., 48 лет, госпитализирован в стационар бригадой скорой медицинской помощи после судорожного приступа с жалобами на тошноту, многократную рвоту, слабость.

Со слов больного, считает себя больным в течение последних 8 лет. Около 6 лет регулярно выпивает баночные газированные алкогольные коктейли в среднем количестве 1500 мл 3-4 раза в неделю. Неоднократно госпитализировался в стационары города Москвы с хроническим алкогольным гепатитом и эпилепсией вторичного генеза на фоне ХАИ. Курит до 5 сигарет в сутки, индекс курящего 5. Не работает, инвалид II группы. Образование – высшее, профессия – инженер. Разведен, 2 детей, проживают все в квартире.

При осмотре: ИМТ - 24 кг/м². ОкП – 26 см, ТСКТ – 5 мм, ОМП – 24,4 см. Состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные. Пастозность нижних конечностей. По органам дыхания и сердечно-сосудистой системы – без особенностей.

При осмотре живот симметричный, не вздут, при пальпации – безболезненный во всех отделах. Размеры печени перкуторно (по Курлову): 15*12*10 см. Край печени выступает из-под правого подреберья на 4 см, ровный, плотный, безболезненный, закругленный. Стул ежедневный, оформленный, без патологических примесей. Нижний полюс селезенки не пальпируется.

Органы мочевого выделения и опорно-двигательный аппарат – без особенностей.

Анкетирование по сетке LeGo – 9 баллов, по анкете ПАКС – 23 балла.

Динамика клинико-лабораторных показателей представлена в таблице 21.

В ОАК – анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения, лимфопения, синдром ускоренного СОЭ.

В биохимическом анализе – цитолитический синдром, синдром холестаза, признаки железодефицита, электролитные расстройства, амилаземия, глюкоза - 8,2 ммоль/л, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия.

Данные показатели представлены в таблице 21.

Анализ кала на дисбактериоз – Pr. mirabilis, после лечения – роста условно-патогенной флоры не выявлено.

Водородный дыхательный тест – отрицательный.

УЗИ органов брюшной полости – диффузные изменения печени и ПЖ. Билиарный сладж. Гепатомегалия, спленомегалия. Размеры ПЖ: 31*19*23 мм. Дилатация вирсунгова протока 5,5 мм. Камни вирсунгова протока.

ФЭГДС – поверхностный гастрит.

Диагноз: хронический токсико-метаболический панкреатит, стадия С2 по Buchler, обострение.

Фоновое: хроническая алкогольная интоксикация (сетка LeGo – 9 баллов, анкета ПАКС – 23 балла): алкогольный гепатит умеренной степени активности по уровню трансаминаз, токсическая энцефалопатия, судорожный приступ от 05.08.2016. Трофологическая недостаточность средней степени (11 баллов).

Сопутствующие: железодефицитная анемия средней степени тяжести алиментарного генеза. Электролитные расстройства.

Пациент получал в стационаре инфузионную терапию, направленную на коррекцию водно-электролитных нарушений, витаминотерапию, сипинговое питание (эншур 2), ФЗТ (панкреатин 10500 ЕД/сут), антисекреторную и спазмолитическую терапию.

На фоне лечения отмечается рост содержания гемоглобина, эритроцитов, нормализация тромбоцитов, лимфоцитов. К окончанию стационарного этапа цитолитический синдром сохранялся, активность синдрома холестаза уменьшилась, уровень билирубина нормализовался. Электролитные расстройства скорректированы. Атака ХП купирована. Пациент был выписан на амбулаторное долечивание.

Через 10 недель – явления ТН соответствовали легкой степени (18 баллов).

Данное клиническое наблюдение является примером эффективности использования ФЗТ и сипингового питания. Назначение небольших доз ФЗТ (30000 ЕД/сут) позволило в быстрые сроки скомпенсировать экзокринную функцию ПЖ, а применение сипингового питания позволило уменьшить и затормозить усугубление ТН. Учитывая наличие конкрементов в вирсунговом протоке, пациенту показана консультация хирурга для решения вопроса о целесообразности оперативного лечения. Использование сипингового питания для коррекции ТН в качестве предоперационной подготовки снижает риск развития осложнений в послеоперационном периоде и сокращает время пребывания больных в стационаре [87].

Резюме

В нашем исследовании ХАП страдают преимущественно лица мужского пола трудоспособного возраста, а ХОП - лица женского пола пенсионного возраста.

Для ХП остается ведущим симптомом абдоминальная боль, которая локализуется в эпигастральной области. Однако, у пациентов с ХАП болевой синдром встречается реже и менее выражен. Более половины пациентов отмечали наличие астении, которая может являться одним из ранних симптомов ТН.

Наличие патологии со стороны печени отягощало течение ХАП.

У пациентов с ХАП в 2 раза чаще встречалась анемия в сравнении с больными ХОП. В основе развития анемии лежит токсическое поражение костного мозга, алиментарный фактор. Таким образом, наличие анемии при отсутствии источника кровопотери можно считать косвенным показателем ТН.

Биохимические тесты обладают низкой чувствительностью и специфичностью. Копрологическое исследование установило нарушение процесса пищеварения у трети пациентов с ХП, однако стеаторея определялась лишь у 20%. Исследование уровня ФЭ-1 установило ЭН ПЖ у трети пациентов.

У половины пациентов по данным УЗИ диагностировались изменения со стороны ПЖ, что позволяет использовать УЗИ, в качестве скрининга для диагностики ее поражения.

У 90% больных ХП выявлен СИБР в тонкой и/или толстой кишке. Среди часто выделяемых микроорганизмов присутствовали *Klebsiella pneumonia*, группа *E. coli*, *Candida albicans*.

Основная часть пациентов – это больные ХП со стадией А по М. Buchler, [55], которые нуждаются в эффективной терапии и профилактике развития осложнений.

Одним из частых осложнений ХП является ТН, значимость которой недооценивается современными врачами. У 92% отмечены признаки ТН. В 70% случаев – это пациенты с легкой степенью ТН. Использование лишь одного критерия (ИМТ), для выявления ТН недостаточно информативно и может привести к гиподиагностике данного осложнения у пациентов с ХП.

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ТРОФОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

5.1. Динамика клинического состояния больных хроническим панкреатитом

Одной из поставленных задач диссертационного исследования явилась оценка частоты встречаемости ТН, а также сравнение способов коррекции у пациентов с ХП различной этиологии. В настоящее время существует две основные проблемы: разработка объективного скрининга ТС пациентов с ХП и выбор нутритивной поддержки [17].

Как правило, пациенты с ХП нередко самостоятельно уменьшают рацион питания из-за усиления боли после приема пищи (постпрандиальное), ограничивают употребление жирной пищи и пищевых волокон, приводящих к стеатореи и диарее [113].

В исследовании М.В.Sobral-Oliveira и соавт., у больных ХАП имелось уменьшение тощей массы тела при сохраненной жировой прослойке, дефицит магния и витамина D, а также достоверно более низкий уровень холестерина относительно лиц, злоупотребляющих алкоголем, без панкреатита [123].

У большинства пациентов с ХОП мальнутриция имеет ятрогенный генез из-за рекомендации жесткого соблюдения пациентом традиционно рекомендуемой в России диеты («стол №5п»), характеризующейся значительным ограничением жира, запретом сырых овощей и фруктов. Данная диета является дефицитной по калоражу за счет ограничения жиров и легкоусвояемых углеводов, не содержит достаточного количества эссенциальных жирных кислот, микроэлементов и витаминов, особенно жирорастворимых. Назначение врачами такой несбалансированной диеты у лиц с ХП, отсутствие адекватной нутритивной поддержки может приводить к глубокой ТН. Таким образом, все вышперечисленное свидетельствует об актуальности оценки ТН и способов ее коррекции.

В нашем исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности двух схем терапии. Первая схема – комбинированная терапия ферментными препаратами (панкреатин 10500 ЕД/сут) и сипинговое питание (Эншур2 200 мл/сут). Вторая схема – высокодозовая ферментозаместительная терапия (ВД ФЗТ), панкреатин 120000 ЕД/сут. при сохранении сбалансированного по жирам питания (рисунок 12).

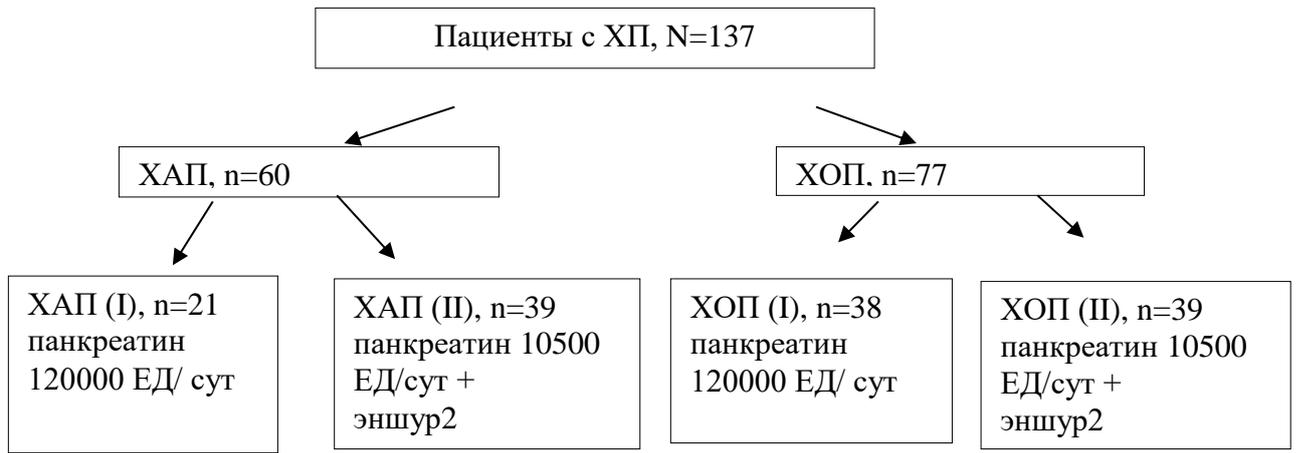


Рисунок 12. Схема клинического исследования

Эншур 2 - специализированный продукт для сипингового питания, обеспечивающий полноценное, сбалансированное и щадящее питание с добавлением пребиотиков.

Данный препарат содержит необходимый комплекс белков высокого качества, полезных жиров и углеводов. В одной упаковке 200 мл готового к употреблению продукта Эншур 2 содержится 400 килокалорий, 17 г белка. Помимо этих веществ, Эншур 2 содержит 14 витаминов (А, В, С, Д, Е и др.); 14 необходимых организму минералов (натрий, кальций, калий, железо и др.); антиоксиданты (селен, бета-каротин, таурин). Также в состав продукта входят фруктоолигосахариды, натуральные пребиотики, способствующие нормальной работе пищеварительной системы и укреплению иммунитета. Этот фармаконутриент не содержит лактозы, глютена. Данный фармаконутриент имеет хороший профиль безопасности, удовлетворительно переносится пациентами. Нежелательных явлений зафиксировано не было.

В европейских рекомендациях 2017 г. рассматривается целесообразность назначения дополнительного перорального питания пациентам с ХП [170] (таблица 22).

Таблица 22. Пищевая ценность Эншура 2

Показатели	200 мл	Показатели	200 мл
Энергетическая ценность	389kcal (1631 кДж)	Витамин А (пальмитат)	316мкг RE (1054 ME)
Белки	16,8г	Холин	126мг
Жиры	17,8г	Биотин	16мкг
Углеводы	40,40г	Пантотеновая кислота	3,2мг
Фруктоолигосахариды	5,00г	Ниацин	6,8мг
Вода	139,60г	Витамин В₁₂	1,3мкг
Таурин	32мг	Витамин В₆	0,68мг
Карнитин	32мг	Витамин В₂	0,58мг
Натрий	160мг	Витамин В₁	0,60мг
Молибден	32мкг	Фолиевая кислота	96мкг
Хром	20мкг	Витамин С	40мг
Селен	18мкг	Витамин К₁	17мкг
Йод	32мкг	Витамин Е	6,8мг (10 ME)
Медь	480мкг	Витамин D₃	3,4мкг (136 ME)
Марганец	1,1мг	Фосфор	240мг
Цинк	4,8мг	Кальций	300мг
Железо	4,2мг	Хлор	230мг
Магний	80мг	Калий	350мг

ВД ФЗТ получали 59 пациент, из них: 21 пациента с ХАП и 38 - с ХОП, комбинированную терапию - 78 пациентов: с ХАП – 39 и с ХОП – 39. Длительность лечения составила 10 недель.

У большей части пациентов, получавших комбинированное питание, установлен ХП ст. А (рисунок 13). Пациенты с ХП ст. С преобладали в группах, получавших ВД ФЗТ, и имели выраженную функциональную недостаточность ПЖ.

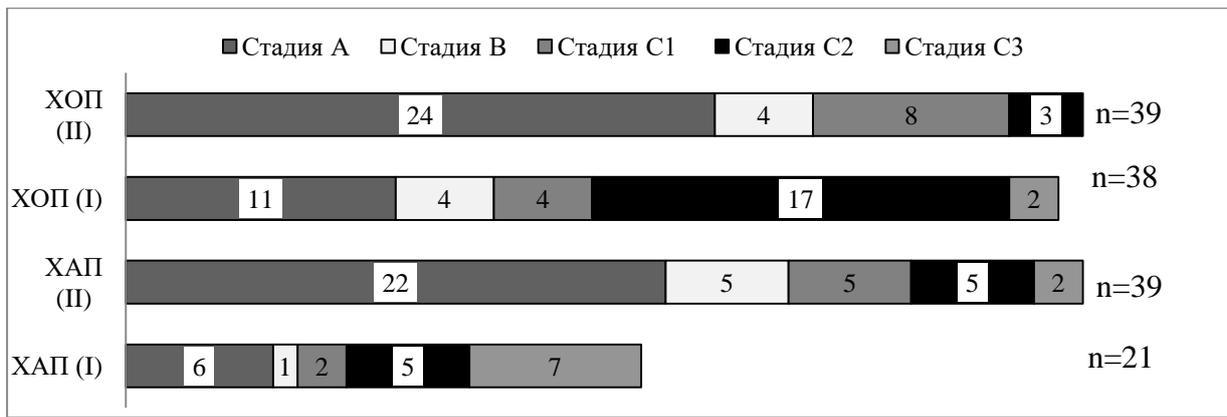


Рисунок 13. Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по стадиям заболевания

На фоне проводимой терапии у пациентов с ХАП болевой синдром купировался быстрее ($p=0,02$): в группе ХАП - в течение 2,5 суток, а у пациентов с ХОП – 4 суток. При проведении внутригруппового анализа, используя критерий Краскела-Уоллиса, получено различие в длительности болевого синдрома ($p=0,005$). Внутригрупповой анализ показал различие только между пациентами ХАП на комбинированной терапии и пациентами ХОП, получающих ВД ФЗТ. Ме купирования болевого синдрома в ХАП (II) составила 1 койко-день, а ХОП (I) – 4 койко-дня; $p=0,004$.

В 2009 г. были опубликованы результаты клинического исследования применения антиоксидантного комплекса с целью уменьшения боли у лиц с ХП. Антиоксидантная терапия (24 недели) включала в себя ежедневный прием 600 мкг органического селена, 0,54 г аскорбиновой кислоты, 9000 МЕ β -каротина, 270 МЕ α -токоферола и 2 г метионина [Betamore G, Индия]. В ходе наблюдения в этой группе больных количество болевых приступов было намного меньше по сравнению с получавшими плацебо в течение 12 недель, а также снизилась кратность приема анальгетиков [56].

Наше исследование показало умеренный положительный эффект терапии болевого синдрома в сравнении с данными, полученными P.Bhardwai. Возможно, это обусловлено рядом причин: сипинговое питание не может быть приравненным к антиоксидантной терапии из-за различия в содержании витаминов и минералов. Использование сипингового питания оправдано у лиц, имеющих алкогольный генез заболевания и, возможно, более выраженный гиповитаминоз по сравнению с пациентами с ХОП. Следует отметить, что быстрое купирование болевого синдрома положительно влияло на КЖ пациентов.

Астенический синдром при поступлении в стационар присутствовал у 91 (61,5%) пациентов.

Астенический синдром сохранялся наиболее длительно по сравнению с другими проявлениями – 14 сут (11/20 сут). Полностью купировать его удалось лишь на амбулаторном этапе.

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

Пациенты обеих групп отмечали изменение консистенции стула, что также было подтверждено копрологическим исследованием ($p=0,000000$): оформленный стул - 71% vs 26% до начала терапии.

5.2. Динамика лабораторных показателей у пациентов с хроническим панкреатитом

В таблице 23 представлены измененные лабораторные показатели в динамике.

На фоне приема терапии в обеих группах больных ХП получено снижение уровня общего билирубина (таблица 23)

Таблица 23. Лабораторные показатели на фоне терапии хронического панкреатита

Показатель	ХАП (I)			ХАП (II)			ХОП (I)			ХОП (II)		
	Me I	Me II	P (I)	Me I	Me II	P (II)	Me I	Me II	P (III)	Me I	Me II	P (IV)
Лимфоциты (1,2-3*10 ⁹ /л)	2	2,1	0,34	2	2,3	0,01	2	2,1	0,2	2	2	0,46
АСТ (5-34 Ед/л)	34	28	0,01	77,5	57	0,0008	24	22	0,52	22	22	0,11
АЛТ(0-42 Ед/л)	32	31	0,02	52	42	0,007	24	24,5	0,67	26	23	0,03
ЛДГ(1-248Ед/л)	340	331	0,51	412	386	0,017	366	374	0,83	375	362	0,051
ГГТП (11-61 Ед/л)	96	66,5	0,005	163	151	0,02	37,5	31	0,053	42	33	0,15
ЩФ(64-306 Ед/л)	183	182,5	0,37	205	195	0,01	174,5	178	0,58	190	194	1
Билирубин общий (0-20,5 мкмоль/л)	11,9	10,6	0,01	25,9	12,9	0,0004	12	11,8	0,38	11	10	0,036
Билирубин прямой (0-5 мкмоль/л)	3,5	3,3	0,009	8,3	5	0,008	3,4	2,87	0,015	3	2,7	0,051
Липаза (0-35 Ед/л)	55	36,4	0,02	41	30	0,0000	35	29	0,006	37	33	0,00002
Глюкоза (3,3-5,5 ммоль)	6,1	6,1	0,43	6,1	5,8	0,6	5,8	5,6	0,13	5,8	5,5	0,006
Общий белок (65-85 г/л)	70	72	0,1	71	72,5	0,08	71	73	0,02	71	71	0,09
Альбумин (33,3-57,1 г/л)	36	39	0,014	35	37	0,002	36,55	40	0,0002	35	37,2	0,03
Диастаза (0-1000 Ед/л)	1340	443	0,0007	1049	369	0,000001	460,5	281,5	0,0003	589	325	0,00002
ФЭ-1 (> 200 мкг/г)	190	300	0,08	285	315	0,00013	128,5	303	0,0004	400	400	0,15
ВДТ (< 10 ppm)	15	7	0,0001	14	0	0,00004	9,5	0	0,000021	12	0	0,00004

В группе больных ХАП в биохимическом анализе крови отмечено уменьшение активности ферментов цитолиза. Ме АСТ снизилась с 77,5 Ед/л до 57 Ед/л во II группе ($p=0,0008$). Статистически значимое снижение активности АЛТ отмечено лишь в II группе ($p=0,007$). У пациентов с ХП алкогольной этиологии в обеих подгруппах отмечено снижение активности ГГТП, что связано, в первую очередь, с абстиненцией.

Амилаземия к окончанию стационарного этапа лечения сохранялась у 19 (14%) пациентов (против 36 (26%)), наилучшая динамика отмечена у пациентов с ХАП, получавших комбинированную терапию.

К моменту выписки из стационара отмечена положительная динамика снижения активности липазы. При поступлении в стационар повышенная активность липазы выявлялась у 45 (34%) больных, к моменту выписки – у 23 (16%).

На фоне проведенной терапии диастазурия к выписке сохранялась лишь у 11 (8%) пациентов, до начала лечения отмечалась у 60 (44%). Наибольшее количество пациентов с диастазурией на момент начала терапии зарегистрировано в группе ХАП (II) – 20.

Определение уровня ФЭ-1 является широкодоступным неинвазивным методом. Однако невысокая чувствительность эластазного теста позволяет диагностировать только средне- и тяжелую степень ЭН ПЖ [170]. Кроме того, возможны ложные результаты теста при диарее любой этиологии из-за снижения концентрации эластазы путем «разведения» кала, что свидетельствует о необходимости лиофилизации исследуемых образцов [22].

Во всех группах отмечено улучшение экзокринной функции ПЖ. На рисунке 14 показано изменение уровней эластазы на фоне терапии.

Уровень ФЭ-1 увеличился во всех группах ($p=0,000000$). Пациенты с тяжелой ЭН ПЖ получали ВД ФЗТ (ХАП (I) и ХОП (I)), что свидетельствует о целесообразности назначения ВД ФЗТ у таких пациентов независимо от этиологического фактора. В данной выборке длительность курсового лечения ВД ФЗТ и дозы целесообразно увеличить (>120000 ЕД/сут). На фоне проводимого лечения ЭН ПЖ (по данным ФЭ-1) легкой степени сохранялась лишь у 10 пациентов (против 24 пациентов с ЭН ПЖ легкой степени до терапии), а ЭН ПЖ тяжелой степени присутствовала у 12 пациентов (против 23 пациентов с ЭН тяжелой степени).

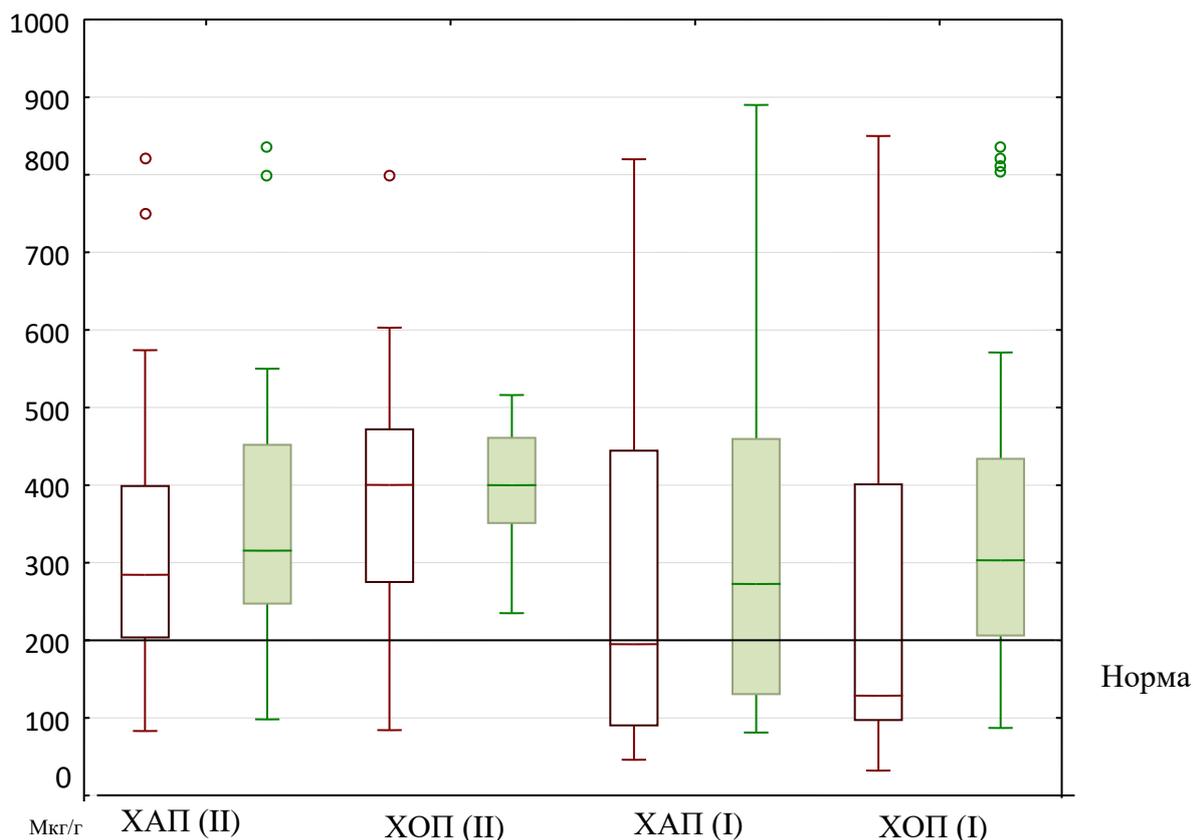


Рисунок 14. Динамика фекальной эластазы - 1 на фоне лечения у пациентов с хроническим панкреатитом. Примечание: белым цветом отмечены значения до лечения, серым цветом – значения после лечения, ° - выбросы. I – высокодозовая ферментозаместительная терапии, II – комбинированная терапия

Также одной из причин сохраняющейся ЭН ПЖ мог явиться СИБР. По данным литературы, при назначении адекватной дозы ферментных препаратов восстанавливается переваривание и дополнительная коррекция СИБР не требуется. Однако СИБР является одной из наиболее частых причин, приводящих к недостаточной эффективности ферментной заместительной терапии [78].

На фоне терапии получено снижение показателя водорода в выдыхаемом воздухе во всех группах. СИБР в тонкой кишке по результатам водородного теста регистрировался у 22 (16%) пациентов. Различий по группам не выявлено.

При повторном бактериологическом анализе фекалий лишь у 4 пациентов сохранялся повышенный рост *Kl. pneumonia* и *E. coli hemolitica*.

5.3. Изменение показателей трофологической недостаточности на фоне терапии у пациентов с хроническим панкреатитом

Мальнутриция и снижение массы тела отмечаются как у больных ХП с ЭН ПЖ, так и у пациентов с ХП и сохранной функцией ПЖ, причем за счет уменьшения мышечной массы тела, так и жировой массы [125].

По данным исследования, выполненным М. Holst и соавторами, признаки ТН были выявлены в 28% случаев (снижение жировой и мышечной массы, уменьшение силы рукопожатия). При этом у 20% больных, строго соблюдающих рацион питания с низким содержанием жира и имеющих ИМТ <20 кг/м², было обнаружено увеличение энергозатрат покоя [119]. В нашем исследовании распространенность ТН у больных с ХП составила 92%, при чем ИМТ ≤ 19 кг/м² отмечен лишь у 15,5%.

Жалобы на снижение массы тела предъявляли 27 (18%) пациентов с ХАП и ХОП в течение последних двух месяцев предшествующих госпитализации.

По данным европейских клинических рекомендаций, жалобы на потерю веса предъявляют 20-49% пациентов. По мнению специалистов, уровень потери массы тела за последние 6 месяцев, является существенным клиническим маркером недостаточности питания нежеле ИМТ [169].

ИМТ не изменился на фоне проведенной терапии за период исследования, что по-видимому, обусловлено недостаточным сроком лечения, а также низкой чувствительностью данного показателя.

Изменения антропометрических показателей отмечались не во всех группах. Для более достоверной оценки сравниваемые группы были разделены по половому признаку (таблица 24). На фоне лечения во всех четырех группах, за исключением мужчин из группы ХОП (I), лишь показатель ОМП различался до и после лечения. Таким образом, измерение ОМП можно использовать в качестве раннего антропометрического критерия.

Из применяемых критериев ТС на лечение реагировали последовательно лимфоциты, показатели белкового обмена и антропометрические показатели.

Количество пациентов с лимфопенией снизилось с 42% до 33% ($p=0,003$).

Отмечено возрастание уровня общего белка ($p=0,0002$) и альбумина у всех пациентов ($p=0,00000$) (табл. 26).

На фоне терапии снизилось количество пациентов с гипоальбуминемией в 2 раза ($p=0,000000$): с 69 (50%) до 27 (20%). Изменение уровня альбумина отмечено во всех четырех группах в независимости от схемы лечения и этиологического фактора (рисунок 15).

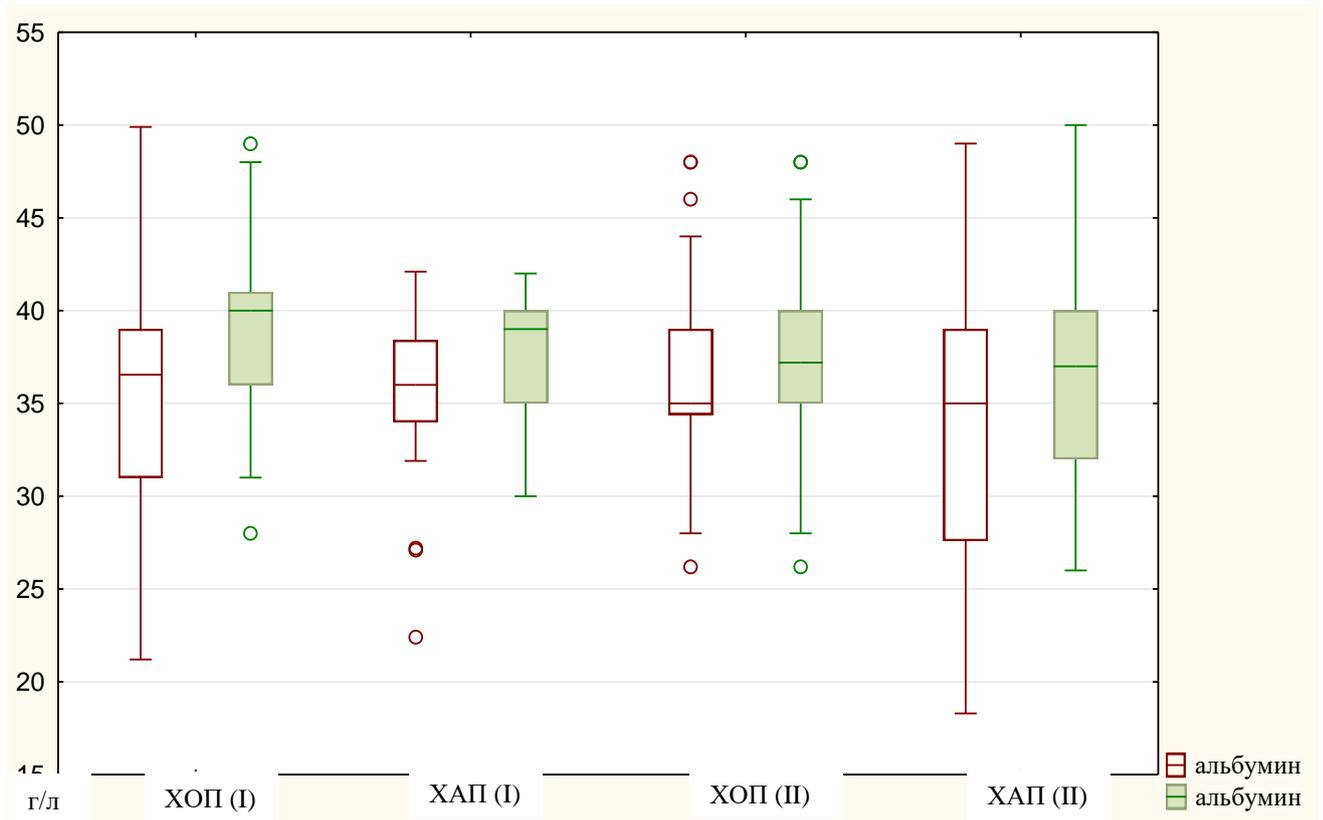


Рисунок 15. Динамика уровня альбумина у пациентов с хроническим панкреатитом различной этиологии на фоне назначения различных схем терапии: белый цвет – значения до терапии, серый цвет – значения после терапии, ° - выбросы, I – высокодозовая терапия, II – комбинированная терапия

На фоне применяемых схем лечения во всех группах ХП получена положительная динамика ТС (рисунок 16). Наиболее истощенные пациенты находились в группе ХАП. Через 10 недель терапии ТН средней степени выявлялась лишь у 10 (8%) пациентов, а легкой степени – у 112 (81%). У 15 (11%) больных ТС соответствовал нормальным значениям (таблица 25). У пациентов с ХАП наиболее эффективной схемой коррекции ТН оказалась комбинированная терапия, у пациентов с ХОП – ВД ФЗТ.

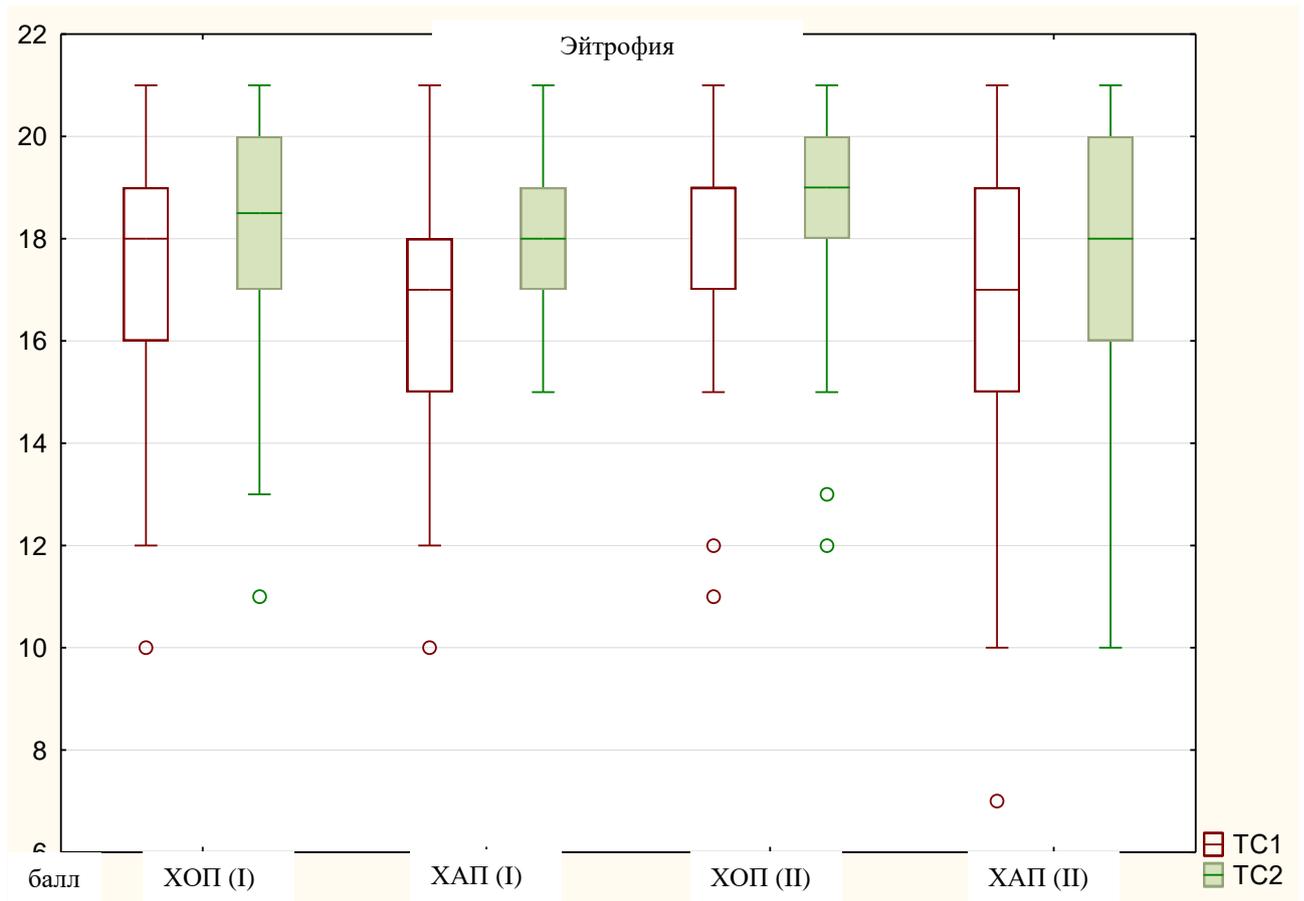


Рисунок 16. Изменение трофологического статуса пациентов с хроническим панкреатитом на фоне назначения различных схем лечения. Примечание: белый цвет – значения до лечения, серый цвет – значения после терапии, ° - выбросы, I – высокодозовая терапия, II – комбинированная терапия

Таблица 24. Антропометрические показатели пациентов с хроническим панкреатитом до и после лечения

Показатель	ХАП (I)			ХАП (II)			ХОП (I)			ХОП (II)		
	Me I	Me II	p (I)	Me I	Me II	p (II)	Me I	Me II	p (III)	Me I	Me II	p (IV)
ОкП муж., см	25	25	0,06	25,5	25,5	0,06	25	25	0,6	25,5	25,5	>0,05
ОкП жен., см	24,5	25	>0,05	25	25	>0,05	26	26	0,23	26	26	0,07
ТКСТ, муж., мм	10	10	0,04	10	10	0,1	10	10	0,46	10	10	0,17
ТКСТ, жен., мм	13	15	>0,05	13	13	0,71	12,5	13	0,06	13	13	0,1
ОМП, муж., см	21,8	21,8	0,18	22	22,1	0,00002	21,5	21,5	0,08	21,8	21,8	0,006
ОМП, жен., см	18,2	20,3	0,1	20,9	21,2	0,007	21,8	21,9	0,007	21,6	22	0,0002
ТС, муж., балл	17	18	0,01	17	18	0,002	16	17	0,33	18	19	0,02
ТС, жен., балл	14	18	0,17	15	16	0,02	18	19	0,001	19	19	0,21
ТС общ., балл	17	18	0,005	17	18	0,0001	18	19	0,004	19	19	0,01

Примечание: Me I – медиана до лечения, Me II – медиана после лечения.

Таблица 25. Трофологическая недостаточность у пациентов с хроническим панкреатитом

Трофологическая недостаточность	ХАП (I), n=21		ХАП (II), n=39		ХОП (I), n=38		ХОП (II), n=39	
	До	После	До	После	До	После	До	после
Отсутствует	1	1	4	5	3	5	4	4
ТН легкой степени	15	20	26	30	31	29	33	33
ТН средней степени	5	-	8	4	4	4	2	2
ТН тяжелой степени	-	-	1	-	-	-	-	-

Клиническое наблюдение 3**Влияние коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы на трофологический статус**

Пациентка О., 48 лет, госпитализирована в стационар с жалобами на боли тупого характера в верхних отделах живота, опоясывающего характера, без иррадиации, тошноту, похудение.

Со слов больной, считает себя больной около 3х лет. Последние 5 лет регулярно употребляет алкогольсодержащие напитки (водка 250 мл 3-4 раза в неделю).

Не работает. Инвалид 1 группы. Среднепрофессиональное образование. Семейное положение: разведена, проживает в сожительстве, имеет 2 детей. Проживает семьей в квартире.

Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 1 типа.

Вредные привычки: курит 10-20 сигарет/день.

При осмотре: ИМТ - 19 кг/м². ОкП – 20 см, ТСКТ – 6 мм, ОМП – 18,1 см.

Состояние средней степени тяжести. Кожные покровы обычной окраски. Гипотрофия мышц плечевого пояса. Отеки стоп и нижней трети голени.

ЧСС – 80 уд/ мин. АД 160 и 90 мм рт. ст. По органам дыхания и сердечно-сосудистой системы – без особенностей.

При осмотре живот симметричный, не вздут, при пальпации – болезненный в эпигастрии. Размеры печени перкуторно (по Курлову): 10*9*8 см. Край печени не пальпируется. Стул ежедневный, кашицеобразный, с примесью непереваренных частиц. Нижний полюс селезенки не пальпируется.

Органы мочевыделения и опорно-двигательный аппарат – без особенностей.

Анкетирование по сетке LeGo – 8 баллов, по анкете ПАКС – 16 баллов.

Результаты лабораторного обследования представлены в таблице 26.

Таблица 26. Динамика основных лабораторных показателей пациентки О., 48 лет, до и после проведенной терапии

Показатели, референсные значения	При поступлении	7-10 день терапии	10 неделя лечения	Референсные значения
Нб, г/дл	11,1	13,9	12,5	12-16
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,45	4,45	4,1	3,7-5
Лимфоциты, $10^9/л$	1,9	2,1	3,2	1,8-4
ГГТП, Ед/л	110	26	64	11-61
Железо, мкмоль/л	7,3	15,9		9,8-33
ОЖСС, мкмоль/л	46,9	74		45-70
Амилаза, Ед/л	161	81	120	25-115
Липаза, Ед/л	29,9	36	18	13-45
Общий белок, г/л	54	59	68	65-85
Альбумин, г/л	27,6	22,4	39	33,3-57,1
Холестерин, ммоль/л	3,6			3,3-5,2
Диастаза мочи, Ед/л	700	443	710	0-1000
ФЭ-1, мкг/г	78		186	200-500

Онкомаркеры: раково-эмбриональный антиген – 5,12 (N – 0-5 нг/мл), СА-19.9 – 6,63 (N – до 37 Ед/мл), альфа-фетопротеин - 8 (N – до 15 нг/мл).

При копрологическом исследовании – стул кашицеобразный, креаторея, жирные кислоты и соли жирных кислот - в умеренном количестве, йодофильная флора – в умеренном количестве, при бактериологическом посеве – избыточный рост *E. coli* лактозонегативная.

Водородный дыхательный тест – 12 ppm (N - < 10 ppm).

УЗИ брюшной полости: Асцит. Диффузные изменения печени и ПЖ. Размеры ПЖ: 58*12*24. Дилатация Вирсунгова протока 4 мм. Камни Вирсунгова протока. Кисты головки ПЖ. Кальцинаты головки ПЖ.

ФЭГДС: Поверхностный гастрит. Дуоденит. Недостаточность кардии.

Компьютерная томография: кальцифицирующий панкреатит. Множественные кисты головки ПЖ.

Диагноз: Хронический токсико-метаболический панкреатит, стадия С3 по Buchler.

Осложнение: Трофологическая недостаточность средней степени (10 баллов).

Сопутствующее: Сахарный диабет 1 типа.

Пациентка получала ВД ФЗТ (панкреатин 120000 ЕД/сут), спазмолитик – папверин 120 мг/сут. Болевой синдром купирован на 3 сутки. Через 10 недель пациентка прибавила в весе 3 кг, ИМТ – 20,7 кг/м². При контрольном измерении антропометрических показателей: ОП – 25 см, ТСКТ – 15 мм, ОМП – 20,9 см. Трофологическая недостаточность легкой степени (19 баллов). Повторное исследование ФЭ-1 определило улучшение экзокринной функции ПЖ.

Таким образом, назначение ВД ФЗТ у данной пациентки позволило не только скорректировать ЭН ПЖ, но и стало одним из ключевых способов коррекции ТН, что положительно повлияло на КЖ.

Клиническое наблюдение 4

Трофологическая недостаточность у пациентки с хроническим обструктивным панкреатитом и ожирением

Пациентка З., 44 года, госпитализирована в стационар с жалобами на тупые, ноющие боли в эпигастрии, без иррадиации, возникающие через 30 минут после приема пищи, неустойчивый стул в виде чередования поносов и запоров, тошноту, вздутие живота.

Со слов пациентки, заболела 6 месяцев назад. ЖКБ, прием алкоголя, курение отрицает.

Работает, имеет высшее образование. Замужем, проживает в отдельной квартире, имеет 1 ребенка.

При осмотре: ИМТ - 32 кг/м². ОкП – 26 см, ТСКТ – 13 мм, ОМП – 21,9 см.

Состояние средней степени тяжести. Кожные покровы обычной окраски. Отеки стоп и нижней трети голени.

ЧСС – 74 уд/ мин. АД 125 и 80 мм рт. ст. По органам дыхания и сердечно-сосудистой системы – без особенностей.

При осмотре живот симметричный, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, не вздут, при пальпации болезненный в эпигастрии. Размеры печени перкуторно (по Курлову): 9*8*7 см. Край печени не пальпируется. Нижний полюс селезенки не пальпируется. Стул ежедневный, кашицеобразный, с примесью непереваренных частиц.

Органы мочевыделения и опорно-двигательный аппарат – без особенностей.

Результаты лабораторного обследования представлены в таблице 27.

Таблица 27. Динамика основных лабораторных показателей пациентки О., 48 лет, до и после проведенной терапии

Показатели, референсные значения	При поступлении	7-10 день терапии	10 неделя лечения	Референсные значения
Нб, г/дл	15	13,8	12,5	12-16
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,88	4,75	4,1	3,7-5
Лимфоциты, $10^9/л$	1,4	2,1	1,4	1,8-4
Амилаза, Ед/л	98	81	90	25-115
Липаза, Ед/л	35,6	36,3	18	13-45
Общий белок, г/л	74	70	71	65-85
Альбумин, г/л	39	41	39	33,3-57,1
Холестерин, ммоль/л	6,7			3,3-5,2
Диастаза мочи, Ед/л	756	443	253	0-1000
ФЭ-1, мкг/г	110		141	200-500

При копрологическом исследовании – стул кашицеобразный, креаторея, жирные кислоты и соли жирных кислот - в умеренном количестве, йодофильная флора – в умеренном количестве; при бактериологическом посеве – избыточный рост *E. coli* лактозонегативная.

Водородный дыхательный тест – 0 ppm (N - < 10 ppm).

УЗИ брюшной полости: диффузные изменения печени и ПЖ. Деформация ЖП. Размеры ПЖ: 28*12*25 мм.

ФЭГДС: Поверхностный гастрит. Дуоденит. Недостаточность кардии. Рефлюкс-эзофагит. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Гепатобилисцинтиграфия печени: легкое нарушение секреторно-экскреторной функции печени. Замедленное опорожнение ЖП.

Диагноз: хронический обструктивный панкреатит, стадия С2 по Buchler, обострение.

Осложнение: Трофологическая недостаточность легкой степени (18 баллов).

Сопутствующее: Ожирение I ст.

Пациентка получала ВД ФЗТ (панкреатин 120000 ЕД/сут), спазмолитик – папаверин 120 мг/сут.

Болевой синдром купирован на 3 сутки. Через 10 недель: антропометрические показатели не изменились. ТН легкой степени (18 баллов). Повторное исследование ФЭ-1 подтвердило улучшение экзокринной функции ПЖ.

Резюме

Мальнутриция является частым осложнением ХП. Распространенность ТН в нашей выборке составила 92%. Диагностика и лечение ТН у пациентов с ХП в настоящее время остается проблемой ведения таких больных: отсутствуют общепризнанные критерии оценки ТН. В клинической практике используются опросники, антропометрические и лабораторные методы, биоимпедансометрическое исследование.

Использование лишь ИМТ для скрининга ТН неэффективно из-за низкой чувствительности и его применение не целесообразно для оценки динамики ТС, особенно в условиях стационара. Наше исследование показало, что ИМТ даже в течение 10 недель терапии существенно не изменялся. Из антропометрических показателей наибольшую чувствительность имело вычисление ОМП.

Для оценки динамики ТС целесообразно использовать уровень лимфоцитов, поскольку данный показатель ранее других показателей реагировал на терапию.

Пациенты с ХАП являются более истощенными по сравнению с пациентами ХОП, поэтому больным данной группы целесообразно дополнительно назначать сипинговое питание к ФЗТ как в стандартных дозировках, так и в высоких дозах в зависимости от степени выраженности ЭН ПЖ. Прием сипинговой смеси можно увеличить в 2 раза при индивидуальной переносимости, что позволит быстрее корректировать ТС.

Назначение сипингового питания способствует уменьшению длительности болевого и астенического синдромов, а, следовательно, может являться одним из составляющих компонентов комплексной терапии, направленной на улучшение КЖ пациентов с ХП.

ГЛАВА 6. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Общепринятое международное понятие «качество жизни» базируется на 9 составляющих, каждой из которых отводится соответствующий процентный вклад: стоимости жизни - 20%, культуре и досугу - 10%, экономике - 15%, окружающей среде - 5%, свободе - 10%, здоровью - 10%, инфраструктуре в месте проживания - 10%, безопасности и риску - 10%, климату - 10% [23]. Опросник SF-36 (автор – J.E.Ware, 1992 [150]) был создан для того, чтобы удовлетворить минимальные психометрические стандарты, необходимые для групповых сравнений. При этом опросник должен был измерять общее здоровье, то есть те составляющие здоровья, которые не являются специфичными для возрастных групп, определенных заболеваний или программ лечения. Его методика предназначена для изучения всех компонентов КЖ. В 1990 г. была создана «стандартная» форма опросника. «Стандартная» форма является усовершенствованной по формату и процедуре шкалирования. Российскими исследователями Межнационального Центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) в 1998 г. была создана русскоязычная версия опросника SF-36, которая была использована для изучения КЖ 2114 жителей Санкт-Петербурга. Результаты исследования показали высокую согласованность с характеристиками качества данных исследований, проведенных в других странах; российская версия опросника SF-36 обладает надежными психометрическими свойствами и является приемлемой для проведения популяционных исследований КЖ в России. Опросник SF-36, примененный для изучения КЖ у обследованных больных, включает 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал:

1. физическое функционирование - способность выдерживать физические нагрузки (ФФ);
2. ролевое (физическое) функционирование, отражающее влияние физического состояния на повседневную деятельность (РФ);
3. интенсивность боли и влияние боли на повседневную деятельность (Б);
4. общее состояние здоровья (ОЗ);
5. общая активность, витальность (ОА);
6. социальное функционирование (СФ);
7. эмоциональное функционирование, характеризующее влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность (ЭФ);
8. психическое здоровье (ПЗ).

Шкалы с 1 по 4 характеризуют оценку пациентами своего физического здоровья, в шкалах с 5 по 8 отражаются основные параметры психического здоровья.

Интерпретация результатов тестирования, выраженных в процентах:

- 0%-20% - низкий показатель КЖ;
- 21%-40% - пониженный показатель КЖ;
- 41%-60% - средний показатель КЖ;
- 61%-80% - повышенный показатель КЖ;
- 81%-100% - высокий показатель КЖ.

Опросник SF-36 является общим опросником здоровья и может быть использован для оценки КЖ здоровых и больных различными заболеваниями.

Всем пациентам были предоставлены опросники SF-36 до и после назначения лечения.

По результатам статистической обработки опросников было показано, что группы пациентов с ХП были сопоставимы и не отличались друг от друга по всем шкалам.

При проведении внутригруппового парного анализа были выявлены различия по следующим параметрам:

- Шкала «Общая активность». Наиболее активными в повседневной деятельности были пациенты с ХАП, особенно получавшие ВД ФЗТ. Следует отметить, что данные различия могут быть обусловлены выраженностью ЭН ПЖ. В группе ХОП преобладали пациенты с более тяжелой степенью ЭН ПЖ по уровню ФЭ-1 (128,5 мкг/г против 190 мкг/г). Кроме того, пациенты ХАП были моложе (Me возраста ХАП – 48 лет, Me возраста ХОП – 58 лет). Выявлена положительная корреляция между общей активностью и психическим здоровьем ($r=0,67$).
- Шкала боли. По степени выраженности болевого синдрома группы достоверно отличались ($p=0,01$). При этом у больных с ХАП болевой синдром был менее выраженным в сравнении с пациентами с ХОП. При корреляционном анализе выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь: чем выше показатель по шкале боли, тем ниже показатели физического, ролевого и эмоционального функционирования ($r=-0,47$; $r=-0,58$; $r=-0,4$ соответственно).
- Шкала «Психическое здоровье». Наиболее низкие показатели отмечены у пациентов с ХОП.

Продолжительность терапии, согласно протоколу исследования, составила 10 недель, и на 67-70 сутки пациенты оценивали КЖ (SF-36). На фоне проведенного лечения отмечены изменения по следующим шкалам:

- физическое функционирование. Во всех группах, за исключением пациентов с ХОП, получавших ВД ФЗТ, отмечено повышение толерантности к физическим нагрузкам. Данная группа хуже реагировала на лечение поскольку в ней преобладали пациенты с ХП стадией С, требовавшие более длительного приема ВД ФЗТ;
- ролевое функционирование. На фоне лечения во всех четырех группах получено улучшение данного показателя. Корреляционный анализ выявил положительную умеренную взаимосвязь ($r=0,67$) между возрастом и ролевым функционированием;

- шкала боли. У всех пациентов отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома и число приступов ($p < 0,05$);
- шкала «Общее здоровье». На фоне терапии лишь пациенты с ХП, получавшие сипинговое питание, отметили улучшение общего здоровья. Данные изменения, по-видимому, обусловлены нормализацией питательного рациона, прекращением приема алкоголя, а также включением в терапию дополнительного сипингового питания;
- шкала «Общая активность». Отмечено повышение активности у пациентов с ХАП, получавших комбинированную терапию. В тоже время у пациентов с ХОП, получавших ВД ФЗТ положительной динамики не отмечено, что связано с более старшим возрастом пациентов.
- шкала «Социальное функционирование»: во всех группах отмечены изменения ($p < 0,05$);
- шкала «Психическое функционирование». Во всех группах отмечено улучшение психического фона к моменту окончания терапии ($p < 0,05$).

Результаты тестирования пациентов, получавших высокодозовую и комбинированную терапию представлены в таблице 28.

Таблица 28. Показатели качества жизни по результатам опросника SF-36 пациентов с хроническим панкреатитом на фоне лечения различными схемами

Показатели шкал опросника SF-36	ХАП (I) Me (L/H)		ХАП (II) Me (L/H)		ХОП (I) Me (L/H)		ХОП (II) Me (L/H)		p
	До	После	До	После	До	После	До	После	
Физическое функционирование	70 (45/90)	70 (65/85)*	55 (40/75)	80 (55/90)*	52,5 (40/70)	55 (45/70)	65 (40/85)	70 (45/85)*	*p<0,05
Ролевое функционирование	25 (0/75)	50 (25/75)*	25 (0/75)	50 (50/75)*	0 (0/50)	25 (0/50)*	0 (0/75)	25 (0/75)*	*p<0,05
Боль	50 (20/60)	30 (0/50)*	20 (0/50)	0 (0/30)*	50 (20/60)	40 (20/50)*	55 (20/70)	35 (0/55)*	*p<0,05
Общее здоровье	60 (55/65)	55 (45/65)	60 (50/75)	55 (45/55)*	55 (45/65)	62,5 (55/65)	57,5 (55/65)	55 (50/70)	*p<0,05
Общая активность	60 (55/62,5)	60 (55/65)	50 (35/60)	60 (50/65)*	55 (50/65)	50 (45/55)*	55 (50/60)	52,5 (45/60)	*p<0,05
Социальное функционирование	37,5 (37,5/50)	25 (25/50)*	37,5 (25/70)	37,5 (25/50)	37,5 (25/50)	43,7 (37,5/50)*	37,5 (37,5/50)	50 (37,5/50)*	*p<0,05
Эмоциональное функционирование	66 (0/100)	66 (33/100)	33 (0/66)	33 (33/66)	33 (0/66)	33 (0/66)	33 (0/100)	33 (0/66)	*p<0,05
Психическое здоровье	60 (56/64)	84 (68/92)*	56 (44/64)	60 (52/68)*	56 (48/64)	68(50/72)*	56 (48/60)	60 (52/68)*	*p<0,05

Примечание: использован критерий Уилкоксона.

Помимо опросника SF-36 у всех пациентов оценивали КЖ по опроснику GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), разработанному отделом изучения КЖ в ASTRA Hassle (автор – I. Wiklund, 1998) [138] и используемому для оценки КЖ больных с заболеваниями ЖКТ. Русскоязычная версия опросника GSRS разработана исследователями МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) в 1998 г. Опросник состоит из 15 вопросов, которые преобразуются в 5 шкал:

1. абдоминальная боль (1, 4 вопросы; 2-14 баллов);
2. рефлюкс-синдром (2, 3, 5 вопросы; 3-21 балл);
3. диарейный синдром (11, 12, 14 вопросы; 3-21 балл);
4. диспепсический синдром (6, 7, 8, 9 вопросы; 4-28 баллов);
5. синдром запоров (10, 13, 15 вопросы; 3-21 балл);
6. шкала суммарного измерения (1 – 15 вопросы; 15-105 баллов).

Показатели шкал колеблются от 1 до 7 баллов, более высокие значения соответствуют выраженным симптомам и низкому КЖ. По шкале абдоминальной боли (Me баллов - 5 (3/7)), рефлюкс-синдрома (Me баллов – 5 (3/8)), диарейный синдром (Me баллов – 6 (4/10)), диспепсический синдром (Me баллов – 10 (7/16)), синдром запоров (Me баллов - 6 (3/8)) и по суммарному баллу (Me баллов – 42 (32/53)) группы не различались.

На фоне терапии получено снижение интенсивности (в балльной системе) абдоминальной боли, уменьшение частоты изжоги, проявлений диспепсического синдрома у всех пациентов с ХП (таблица 29).

Таблица 29. Изменение выраженности симптомов по шкалам опросника GSRS на фоне различных схем лечения

Показатели шкал опросника GSRS	ХАП (I) Me (L/H)		ХАП (II) Me (L/H)		ХОП (I) Me (L/H)		ХОП (II) Me (L/H)		p
	до	после	до	после	до	после	до	после	
Абдоминальная боль	6 (2/7)	3 (2/5)*	3 (2/6)	2 (2/4)*	6 (4/7)	4 (3/6)*	5(3/9)	4 (2/6)*	*p<0,05
Рефлюкс-синдром	3 (3/8)	3 (3/6)*	5 (3/8)	3 (3/6)*	5 (3/10)	5 (3/8)*	6 (3/9)	4 (3/6)*	*p<0,05
Диарейный синдром	6 (4/10)	5 (4/7)*	5 (3/10)	5 (3/8)*	6 (4/11)	9 (5/10)	6 (4/10)	6 (4/10)	*p<0,05
Диспепсический синдром	10 (9/16)	10 (7/15)*	10 (7/17)	8 (5/13)*	10 (7/17)	10 (6/18)	10 (9/13)	9 (5/15)	*p<0,05
Синдром запоров	5 (3/8)	5 (3/6)*	6 (3/8)	4 (3/8)*	7 (3/10)	6 (3/10)*	7 (3/8)	6 (3/8)	*p<0,05
Шкала суммарного измерения	42 (33/50)	27 (24/36)*	41 (27/53)	26 (20/36)*	43 (36/57)	33 (24/49)*	42 (33/53)	31 (21/40)*	*p<0,05

Примечание: использован критерий Уилкоксона, L/H – нижний/верхний квартиль (25/75)

Использование опросника GSRS более удобно для практикующих врачей. Обусловлено это: во-первых, более простым алгоритмом оценки результатов (сумма баллов, в отличие от вычисления процентного отношения), что существенно экономит время работы с ним; во-вторых, данный опросник позволяет оценить клиническую картину заболевания, а в опроснике SF-36 большое внимание уделяется социальным факторам, что является менее актуальным для врачей; в-третьих, данный опросник можно использовать для оценки эффективности терапии.

Наше исследование подтвердило, что ХП оказывает негативное влияние на КЖ пациентов, а контроль боли – одна из основных терапевтических задач.

Существует много различных причин возникновения боли при ХП, но вместе с тем отсутствует эффективная схема ее купирования [63].

В последнее время уделяется большое внимание роли центральной нервной системы в развитии боли. Лечение должно быть направлено не только на восстановление функции ПЖ, но и на купирование основных болевых механизмов [74]. Наряду с этим, возможно использование альтернативных методов лечения (антиоксидантная терапия, сипинговое питание и др.), также способствующие снижению интенсивности болевого синдрома

Резюме

За последнее десятилетие разработаны алгоритмы лечения, направленные на купирование болевого синдрома, коррекцию ЭН ПЖ. Кроме того, пересмотрены подходы, касающиеся питания больных с ХП.

Однако, выполнение общепринятых терапевтических методов лечения остается недостаточным, поскольку по мере прогрессирования болезни КЖ пациентов снижается [118]. В связи с этим важной задачей ведения пациентов с ХП является замедление прогрессирования болезни.

ХП остается заболеванием, которое трудно поддается лечению, требует многочисленных клинических вмешательств и частых госпитализаций. КЖ является важным показателем здоровья пациентов при хронических заболеваниях. Таким пациентам показан поэтапный подход в лечении.

КЖ является важной переменной и должно оцениваться у пациентов с ХП. Однако имеющийся ряд исследований в этой области сложен для интерпретации, поскольку используются различные методы оценки КЖ.

Наше исследование подтвердило, что ХП оказывает негативное влияние на КЖ пациентов. Болевой синдром, частые рецидивы болезни, ТН и безработица являются основными факторами, отрицательно влияющими на КЖ.

Пациентам с ХП показан индивидуальный подход в назначении терапии, учитывающий этиологию, степень выраженности ЭН ПЖ и ТН. Персонализированные схемы лечения должны

быть использованы с целью улучшения физического и эмоционального компонентов КЖ у этих пациентов.

Социальные факторы оказывают особенно негативное влияние на КЖ.

Информация, полученная в результате оценки КЖ пациентов с ХП, должна регулярно анализироваться для выявления лиц с физическими и психическими нарушениями.

ГЛАВА 7. ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Исследование факторов, влияющих на выживаемость пациентов при различных заболеваниях является важной задачей в современном здравоохранении. Нами изучена выживаемость пациентов с ХП; факторы, влияющие на продолжительность жизни в сопоставлении с данными литературы. Следует отметить, что публикации на эту тему за период с 2010-2019 гг. единичны, в основном они освещают проблему выживаемости при ОП [152]. Так, по данным популяционного исследования, проведенного в Нидерландах за период 1995-2005 гг., смертность от ХП составила 0,21%; мужчины умирали в 2 раза чаще чем женщины. За 10-летний период наблюдения смертность возросла для мужчин почти в 4 раза, для женщин – в 2 раза [158].

В 2010 г. в ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ был создан реестр больных ХП. Была прослежена история госпитализаций в стационар, начиная от первичного обращения за последние 10 лет (2010-2019 гг.). В анализируемую группу вошло 124 из 137 пациентов. Данные о 13 пациентах не доступны. Полнота наблюдений составила 90,5%. За 10 лет умерло 36 (29%) человека: 20 - с ХАП и 16 - с ХОП. Следовательно, 10-летняя выживаемость больных с ХП составила 71%, а Me продолжительности жизни – 79 (54/98,5) мес; $p > 0,05$ (рисунок 17).

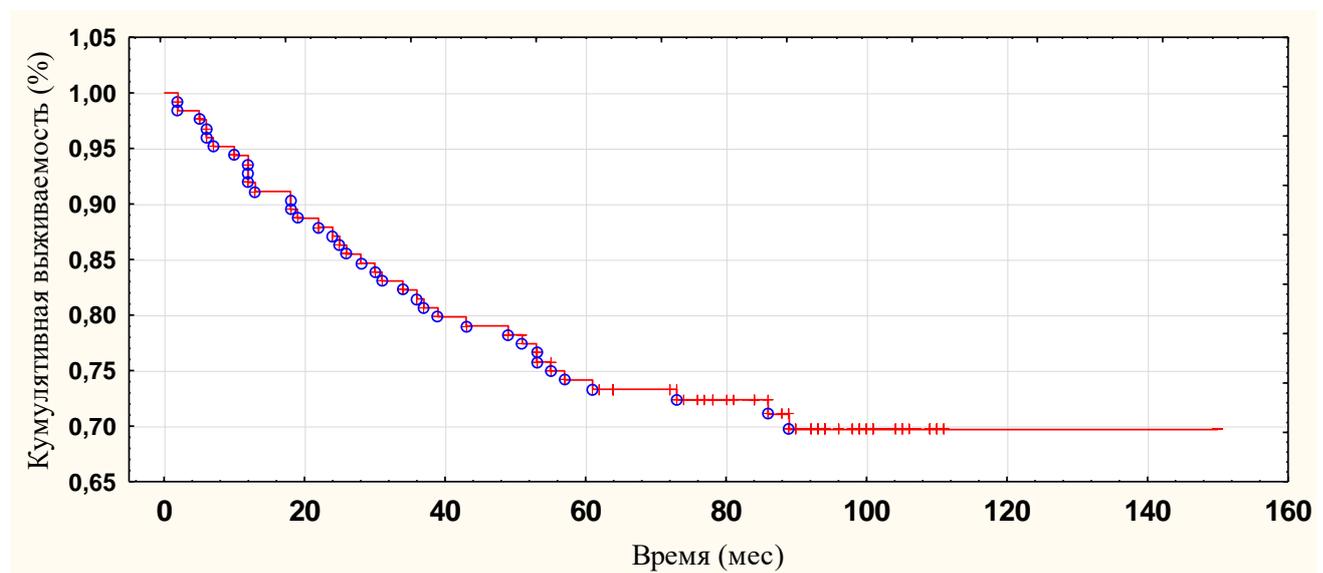


Рисунок 17. Анализ выживаемости пациентов с хроническим панкреатитом с 2009 - 2019 гг.

При сравнении с исследованием, проведенном в Финляндии, продолжительность жизни у пациентов с ХП была на 10 мес. короче, что, по-видимости, обусловлено тяжестью панкреатита (среди пациентов были пациенты с ОП). Кроме того, проводился ретроспективная оценка выживаемости за 17-летний период [152].

В нашем исследовании основными причинами смерти явились: декомпенсация алкогольной болезни печени – у 16, панкреонекроз – у 6, рак ПЖ – у 6 пациентов, пневмония – у 2, рака легкого – у 1. В одном случае на аутопсии обнаружен карциноид. Причины смерти 5 пациентов не известны.

Полученные результаты совпадают с данными финского исследования, согласно которому 57% умерших пациентов имели алкоголь-индуцированные причины смерти (алкоголь-зависимые заболевания, алкогольную интоксикацию, травмы, несовместимые с жизнью вследствие алкогольного опьянения) [152].

Нами проанализированы клинико-демографические показатели выживших и пациентов с летальным исходом.

Исследуемые группы различались по половому признаку. Смертность среди мужчин была выше ($p=0,04$) и составила 53%, в группе женщин – 18%. Ме продолжительности жизни женщин – 81 мес. (64/99), а мужчин – 78 (36/98) мес. ($p>0,05$). Следует подчеркнуть, что 54% мужчин были холосты или разведены ($p=0,002$), что обусловлено хронической алкоголизацией. Этиологические факторы ХП в этих группах различались ($p=0,00000$). У 80% женщин имелся ХОП, у 62% - мужчин ХАП, что согласуется с данными литературы [152]. Болевой синдром отмечен у женщин в 85%, у мужчин – в 68% ($p=0,03$). Курящие пациенты преобладали среди мужчин ($p=0,00001$). Клиническая картина ХП у мужчин была обусловлена ХАИ ($p=0,0008$) и постинтоксикационным алкогольным синдромом ($p=0,0039$). Кроме этого тяжесть состояния усугублялась развитием алкогольного гепатита: гепатомегалия отмечена у 30% мужчин ($p=0,02$), цитолитический синдром ($p=0,00007$), изолированное повышение активности ГГТП ($p=0,004$). Кроме того, наличие лейкоцитоза ($p=0,02$), амилаземии ($p=0,01$), гипербилирубинемии ($p=0,006$), гипергликемии ($p=0,046$) свидетельствовали о тяжести ХП. У половины мужчин визуализировались увеличенные размеры головки ПЖ ($p=0,03$; $p=0,025$). Расхождение кривых представлено на рисунке 18.

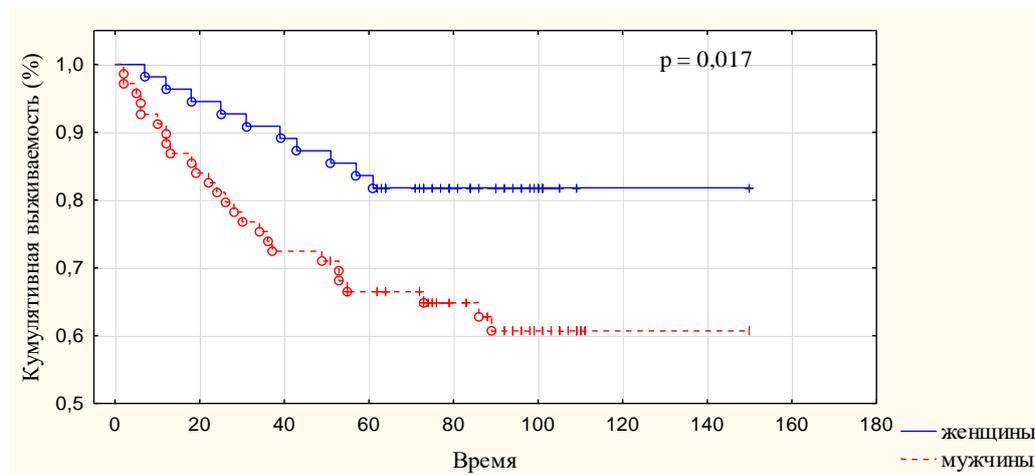


Рисунок 18. Кривые продолжительности жизни у мужчин и женщин

При анализе было установлено, что статистически значимого различия по возрасту между выжившими и умершими пациентами не выявлено ($p>0,05$). Однако при этом пик летальности приходился на возрастную группу моложе 43 лет и старше 52 лет. Наименьший показатель летальности отмечен среди пациентов в возрасте 43-52 лет. Данную группу составили преимущественно социальноадаптированные пациенты, имеющие высшее образование ($p=0,012$), состоящие в браке ($p=0,024$).

Полученные нами данные согласуются с результатами зарубежных исследований, которые показали прямую зависимость между возрастом и развитием летального исхода [71].

В группе ХОП наиболее неблагоприятными в отношении прогноза жизни оказался холецистолитиаз: пятилетняя выживаемость составила 55% ($p=0,049$). Наиболее благоприятным прогнозом характеризовалась группа, включавшая пациентов с хроническим некалькулезным холециститом и с функциональными нарушениями ЖП (рисунок 19).

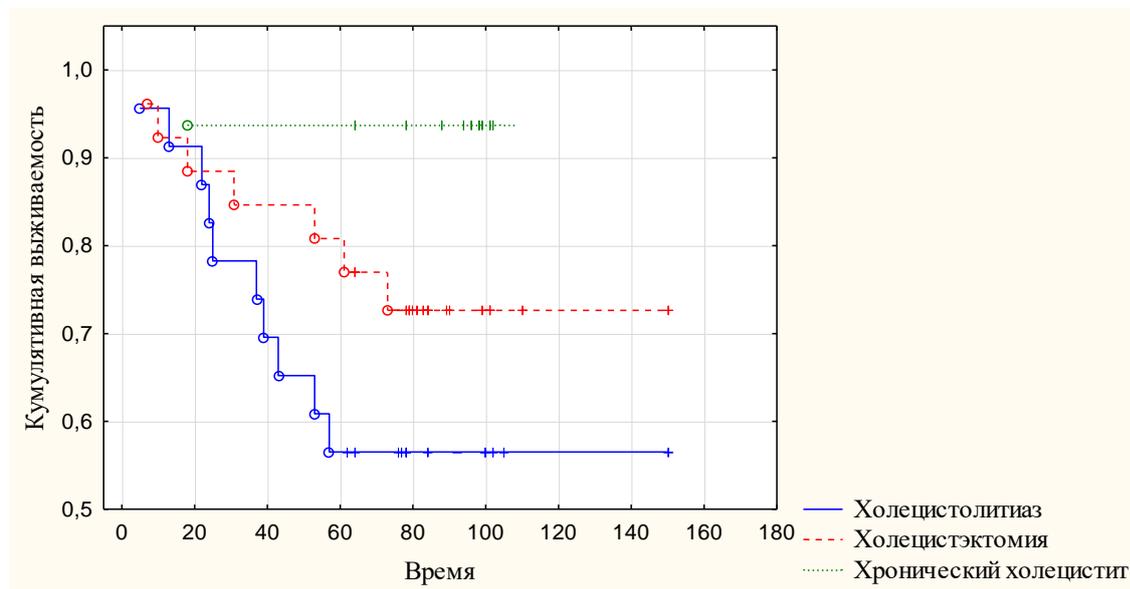


Рисунок 19. Выживаемость пациентов с хроническим обструктивным панкреатитом

Отмечено влияние уровня образования на выживаемость пациентов с ХП. Ме выживаемости пациентов со средним общим образованием составила 53 мес. (22/92 мес.), у пациентов со средним профессиональным образованием – 79 мес. (62/94 мес) и для пациентов с высшим образованием – 81,5 мес. (64/102мес); $p=0,017$. По гендерным характеристикам, наличие или отсутствию курения группы не отличались. Среди пациентов со средним уровнем образования 95% - не работающие ($p=0,00003$), 45% - разведены ($p=0,0015$). Кривые выживаемости пациентов с разным уровнем образования представлены на рисунке 20.

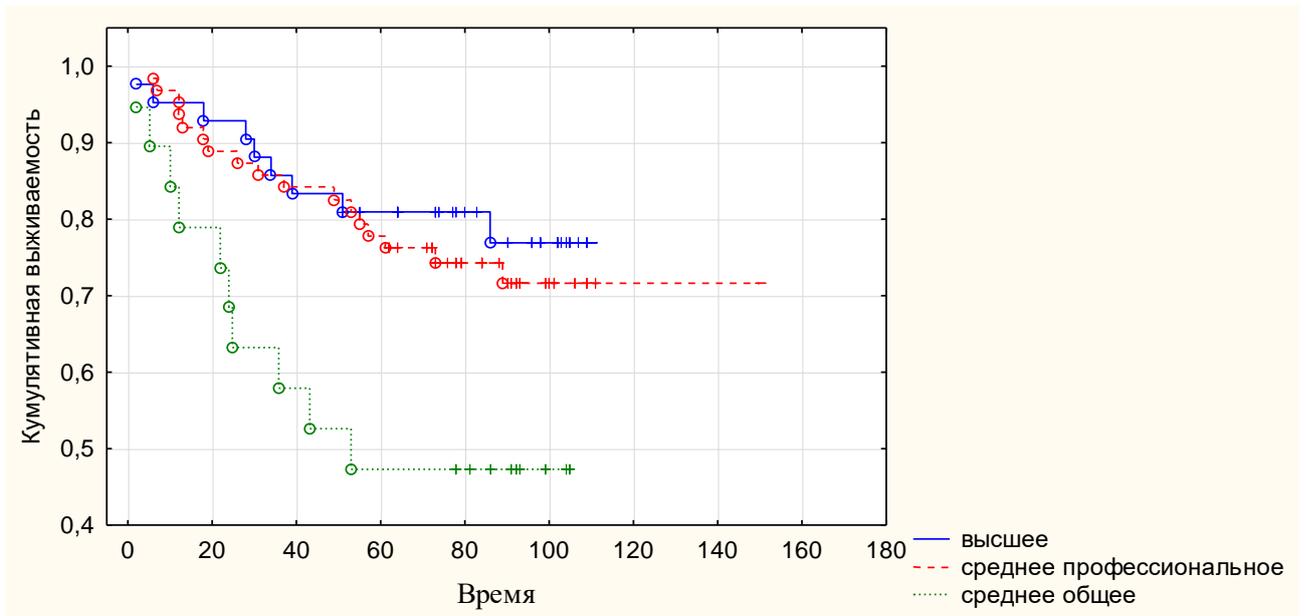


Рисунок 20. Выживаемость пациентов в зависимости от уровня образования

Анализировали жалобы пациентов и их влияние на длительность жизни. Было показано, что группа выживших и группа умерших пациентов различались по наличию болевого синдрома. Среди умерших пациентов с ХП отсутствие болевого синдрома отмечалось в 2 раза чаще ($p=0,025$). Выявлено статистическое различие продолжительности жизни в зависимости от наличия болевого абдоминального синдрома ($p_{gw} = 0,005$, $p_{ig} = 0,007$). Безболевого течения ХП чаще встречалось у пациентов мужского пола (72%, $p=0,03$) с ХАП (78%, $p=0,00012$), предпочитающих крепкие спиртные напитки ($p=0,00023$). Кривые выживаемости Каплана-Маера представлены на рисунке 21.

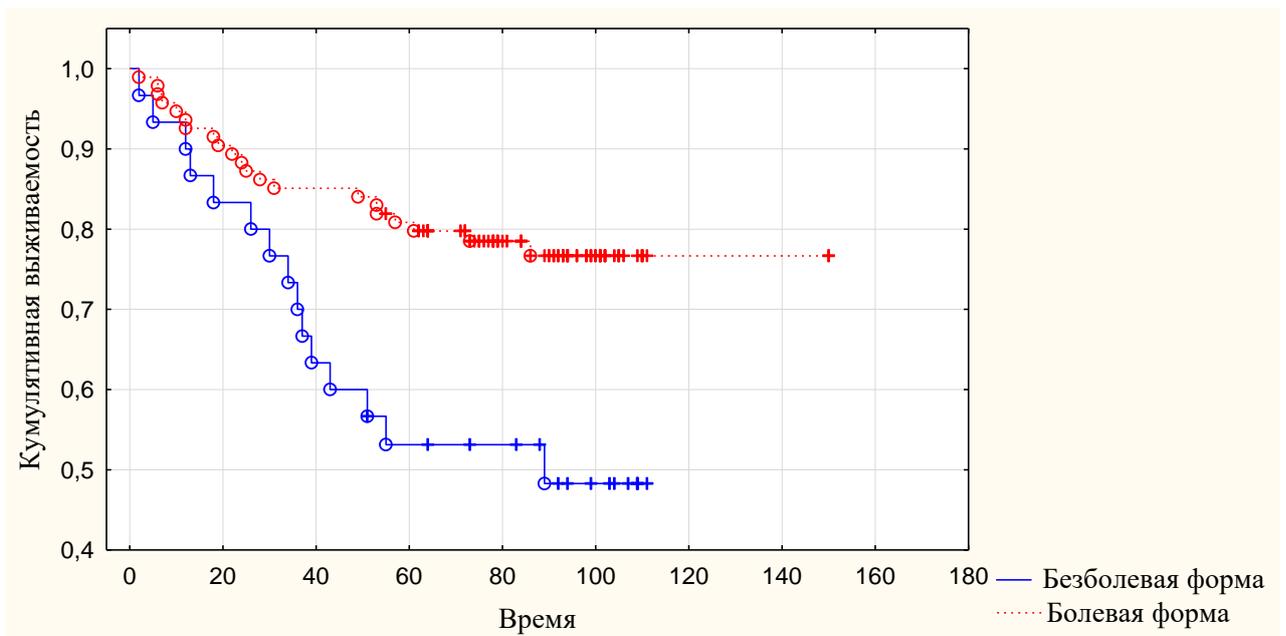


Рисунок 21. Выживаемость пациентов с хроническим панкреатитом с болевой / безболевой формой

Наличие жалоб у пациентов на похудение и потерю веса (более 2 кг за месяц) различалось по группам. Летальность среди больных с потерей веса была в 2 раза выше ($p=0,024$). Это курящие пациенты ($p=0,004$) с коротким анамнезом ХП ($p=0,04$) и наличием оперативного вмешательства на ПЖ (37,5%, $p=0,004$). Данная группа характеризовалась развитием синдрома ТН ($p=0,00003$): достоверно различалась по ИМТ ($p=0,0000$), антропометрическим показателям (ОжП ($p=0,0000$), КЖСТ ($p=0,007$), ОМП ($p=0,0002$), суммарному баллу по ТС ($p=0,0035$)), уровню гипопроотеинемии ($p=0,001$), содержанию холестерина ($p=0,007$) и гемоглобина ($p=0,0062$), СОЭ ($p=0,02$). Длительность жизни в группах с жалобами на снижение веса статистически различалась: $p_{GW} = 0,029$, $p_{LR} = 0,034$ (рисунок 22).

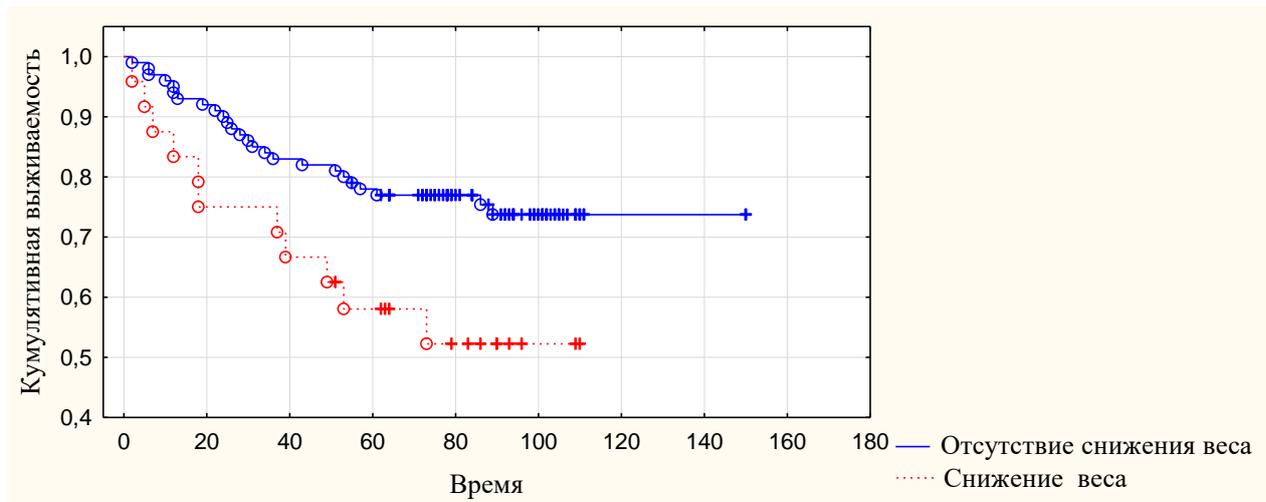


Рисунок 22. Продолжительность жизни пациентов, отмечавших потерю веса

Анализ данных физикального обследования позволил выявить следующие закономерности. Среди пациентов с ЧДД более 18 в мин. зафиксирована летальность в 85% случаев за 4 года ($p_{GW} = 0,0008$; $p_{LR} = 0,00023$). Средний возраст в этих группах различался ($p=0,04$). В группе пациентов с повышенной ЧДД отеки отмечались чаще (57%, $p=0,0007$). У всех пациентов с ЧДД >18 в мин. отмечалось повышение ГГТП ($p=0,01$), гипопроотеинемия ($p=0,008$).

Также различалась выживаемость в группах по ЧСС. Группы больных были разделены по значению Me (74 уд./мин). В группе пациентов, у которых ЧСС > Me , летальность была выше ($p_{GW}=0,03$; $p_{LG}=0,024$), 5-летняя выживаемость составила 65%. Повышенное ЧСС характерно для пациентов с ХОП (63%; $p=0,008$), курящих (62%; $p=0,003$). Средняя ЧСС была выше у пациентов с длительной алкоголизацией ($p=0,0000$); с наличием ХАИ ($p=0,0000$) и постинтоксикационного алкогольного синдрома ($p=0,0000$). У больных с избыточной массой тела или ожирением отмечена склонность к повышенной ЧСС (92%; $p=0,009$).

Также отмечено увеличение летальности у пациентов с гепатомегалией ($p_{GW} = 0,064$; $p_{LR} = 0,037$). Летальность составила 74% в первые 40 месяцев наблюдения у больных с наличием отечного синдрома ($p_{GW} = 0,009$; $p_{LR} = 0,01$). У 63% больных с отеками определялась анемия ($p=0,01$), у 47% пациентов гипопроотеинемия ($p=0,0006$). Средние значения уровня общего белка

и альбумина были ниже ($p=0,04$, $p=0,01$), что ассоциировалось с более выраженной степенью ТН ($p=0,02$). Кривые продолжительности жизни представлены на рисунке 23.

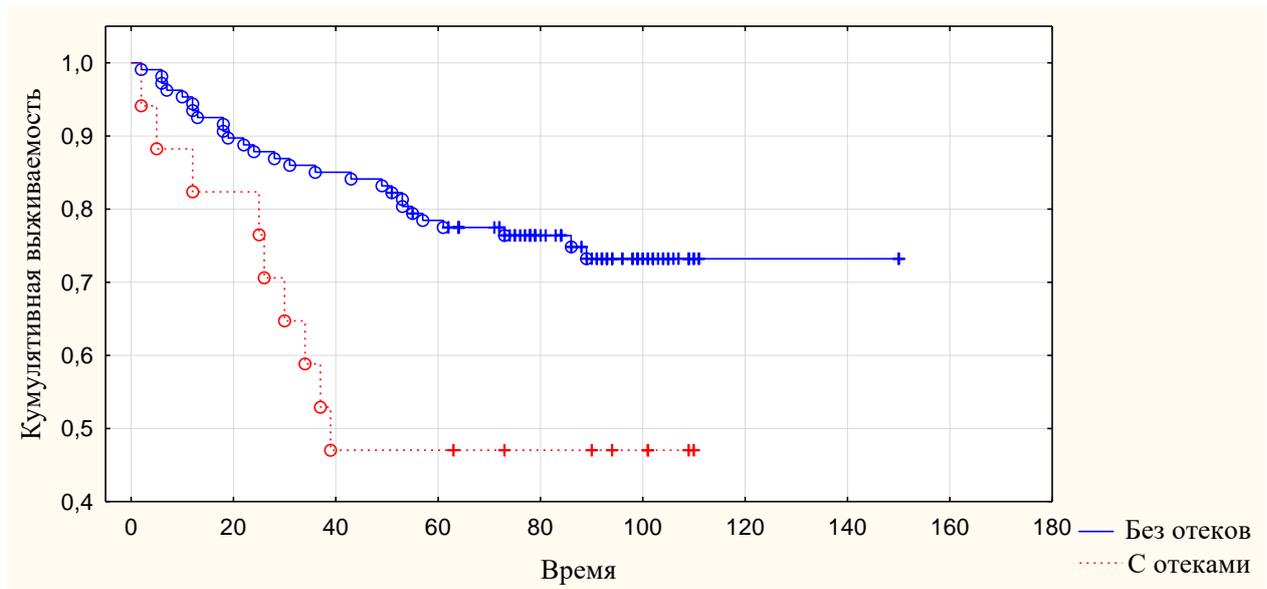


Рисунок 23. Выживаемость пациентов с хроническим панкреатитом в зависимости от наличия отечного синдрома

В группе ХАП у больных с установленной ХАИ (по Сетке LeGo) летальность была выше ($p_{GW} - 0,05$, $p_{LG} - 0,037$) в сравнении с пациентами без ХАИ.

Анализ лабораторно-инструментальных данных позволил установить влияние некоторых показателей на прогноз и течение заболевания. Уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов не оказывали влияния на прогноз. Однако, среди пациентов с наличием ускоренного СОЭ (более 18 мм/ч) 5-летняя выживаемость была достоверно ниже и составила 65% ($p_{GW} - 0,008$; $p_{LR} - 0,007$). Ускоренное СОЭ наблюдалось у пациентов с похудением ($p=0,016$), ТН ($p=0,02$). Ме ИМТ была ниже в этой группе ($p=0,04$). У 70% определялась гепатомегалия ($p=0,009$). У 87,5% пациентов с анемией наблюдалась ускоренная СОЭ ($p=0,00006$), в 2 раза чаще определялся лейкоцитоз ($p=0,02$). Расхождение кривых Каплана-Маера представлено на рисунке 24.

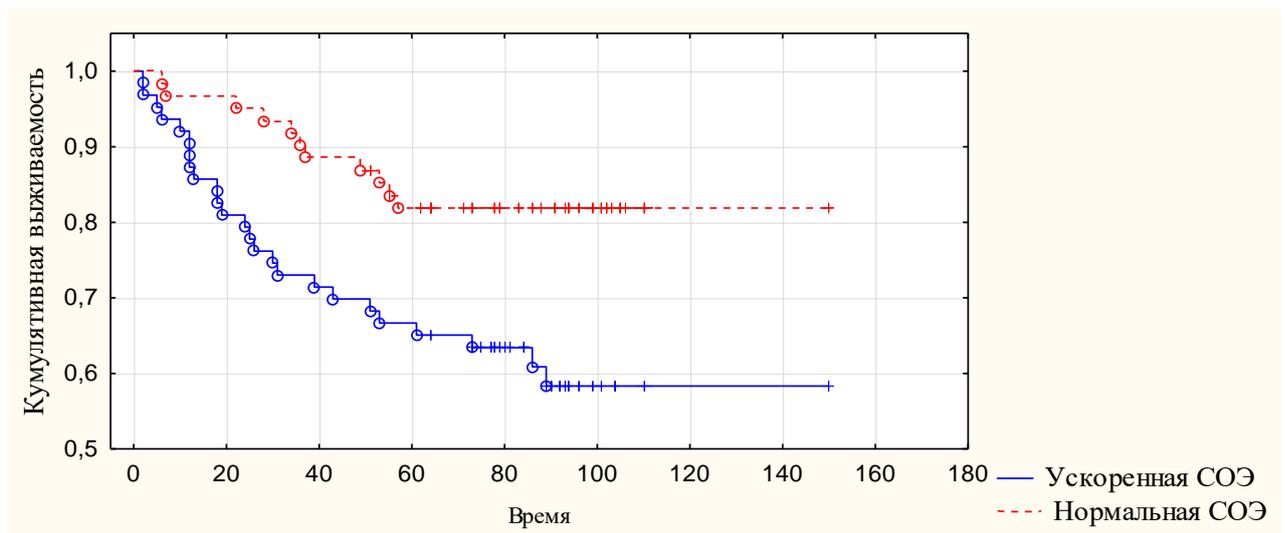


Рисунок 24. Кривые выживаемости у больных с хроническим панкреатитом в зависимости от наличия ускоренного СОЭ

Анализ биохимических показателей выявил более низкую выживаемость у пациентов с повышением активности АЛТ ($p_{GW} - 0,03$; $p_{LR} - 0,04$) и ГГТП $> Me$ (58 Ед.л) – $p_{GW} - 0,02$, $p_{LR} - 0,026$.

Значимое расхождение получено по уровню активности ЩФ. Группы были разделены по значению Me (189 Ед/л). Кумулятивная 5-летняя выживаемость в группе пациентов со значениями ЩФ выше Me составила 60% против 87% в группе со значением ЩФ ниже Me ($p_{GW} - 0,00078$; $p_{LR} - 0,00084$). У больных с СД в 3 раза чаще выявлялись повышенные значения ЩФ: 12% и 35% ($p=0,002$).

Также значимое расхождение кривых получено по уровню билирубина. Группы разделили по верхней границе нормы (21 мкмоль/л). Гипербилирубинемия коррелировала с высокой смертностью в первые 3 года наблюдения, выживаемость составила 60% ($p_{GW}=0,008$; $p_{LR}=0,01$). В 3 раза чаще гипербилирубинемия регистрировалась у пациентов с ХАП ($p=0,002$). Длительность заболевания у пациентов с гипербилибинемией была короче ($p=0,03$). Лица с низким ИМТ и с повышенным ИМТ в равной степени имели гипербилирубинемию ($p=0,03$). ТН была более выраженная ($p=0,006$). У 61% определялась гепатомегалия ($p=0,00000$), отечный синдром у 24% ($p=0,03$). В ОАК у 35% отмечена лимфопения ($p=0,03$), у 75% - ускоренная СОЭ ($p=0,00031$). Кривые выживаемости представлены на рисунке 25.

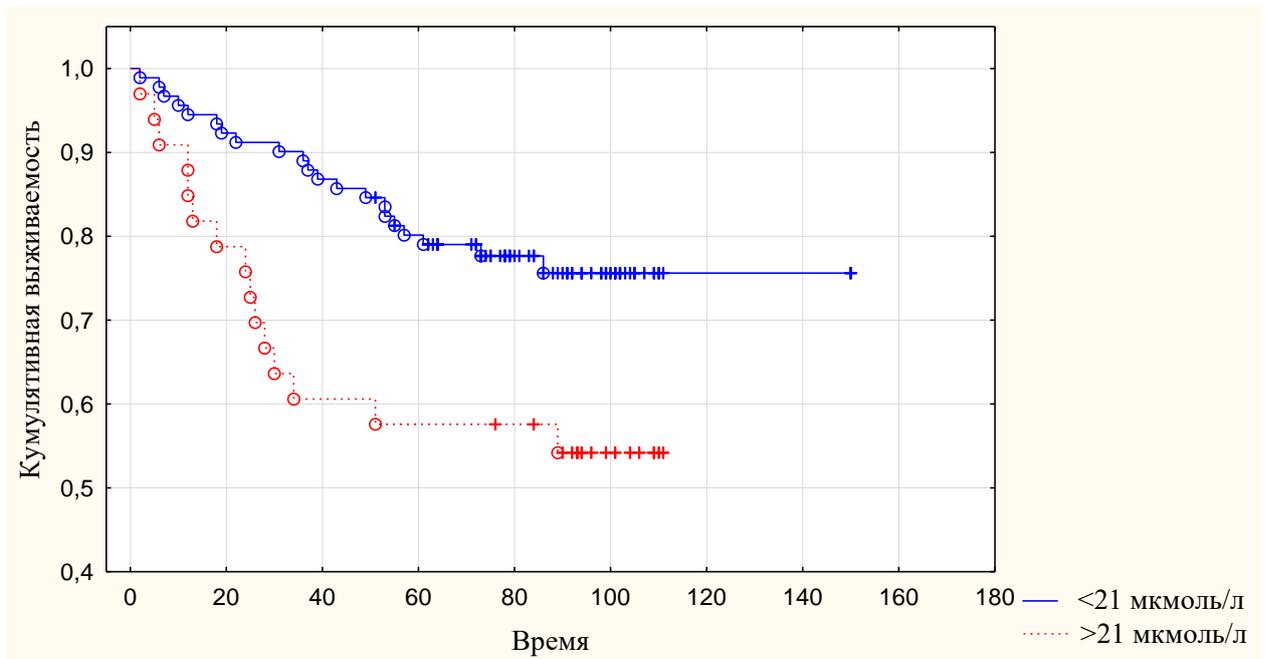


Рисунок 25. Выживаемость пациентов с хроническим панкреатитом с различным уровнем билирубина

Неблагоприятный прогноз имели пациенты с наличием гиперлипаземии (2 и более нормы; $p=0,01$).

Анализируя показатели белкового обмена, установлена зависимость между выживаемостью и гипопропротеинемией. В группе умерших у 50% диагностировалось снижение уровня общего белка ($p=0,006$). Четырехлетняя выживаемость составила 50% ($p_{GW} = 0,00784$; $p_{LR} = 0,01$). Отмечено, что среди пациентов с гипопропротеинемией в 2 раза чаще встречалась безболевая форма ХП ($p=0,003$). Жалобы на похудение в этой группе предъявляли 42%, в группе с нормальным уровнем общего белка на похудение жаловались лишь 14% ($p=0,001$). Отечный синдром наблюдался в 3 раза чаще у больных с гипопропротеинемией ($p=0,0007$). Уменьшение ОкП регистрировалось в 3 раза чаще ($p=0,03$), снижение КЖСТ - в 2 раза чаще ($p=0,027$), в 1,5 раза чаще устанавливался синдром ТН ($p=0,01$) у больных с гипопропротеинемией. Кумулятивная выживаемость представлена на рисунке 26.

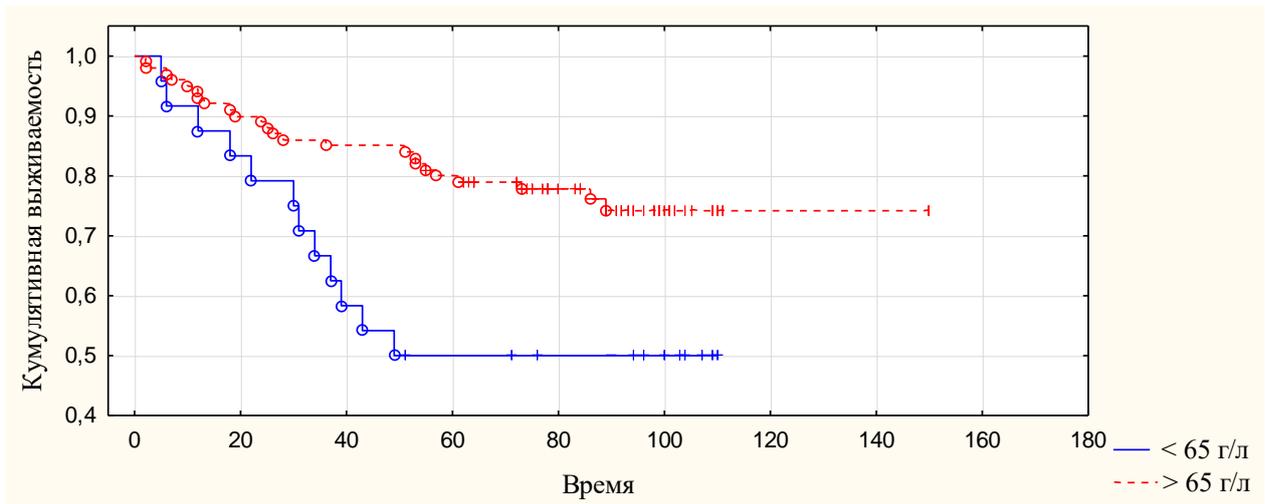


Рисунок 26. Кумулятивная выживаемость больных с хроническим панкреатитом в зависимости от уровня общего белка

Получено расхождение кривых выживаемости по диастазурии. Кумулятивная выживаемость пациентов с диастазурией за 5 летний период составила – 68%, а у пациентов с нормальными значениями диастазы – 81% ($p_{gw} = 0,04$ $p_{lg} = 0,03$).

Размер головки ПЖ оказался информативным критерием для оценки выживаемости. При величине головки ПЖ >30 мм (рисунок 27) 10-летняя выживаемость составила 50%, а у пациентов с нормальными размерами ПЖ – 82% ($p_{gw} = 0,00012$; $p_{lg} = 0,00012$). У мужчин в 2 раза чаще отмечено увеличение головки ПЖ ($p=0,03$). У пациентов с ХОП в 2 раза реже встречалось увеличение головки ПЖ по УЗИ ($p=0,002$), из них 54% случаев – пациенты с холецистолитиазом ($p=0,006$). У половины пациентов с ХАП отмечалось увеличение головки ПЖ.

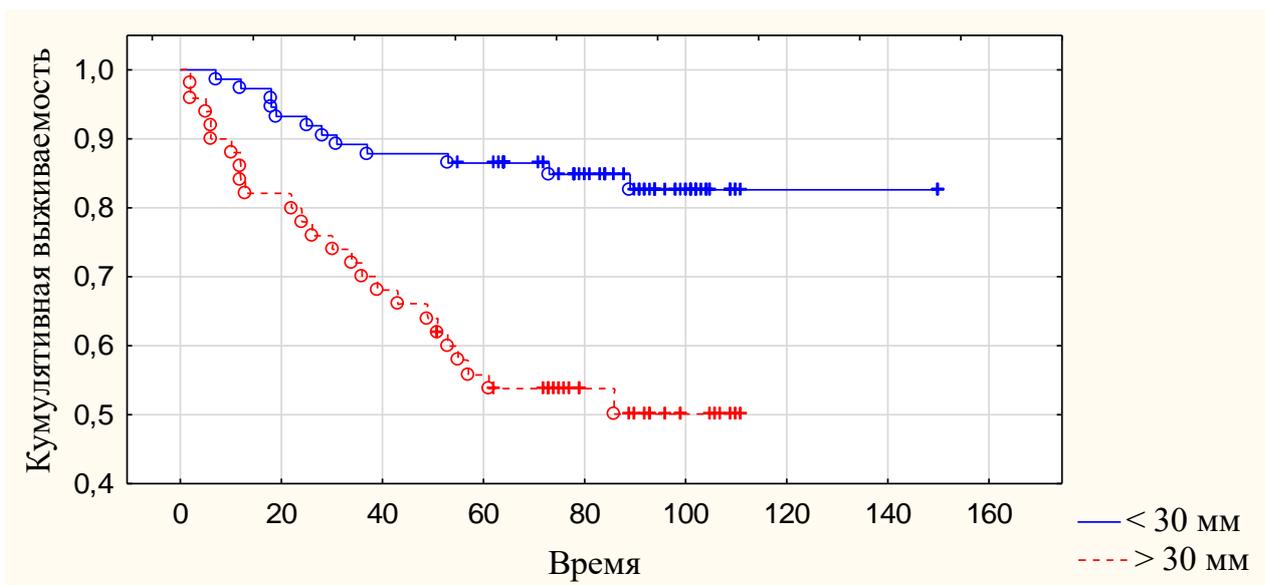


Рисунок 27. Выживаемость пациентов с хроническим панкреатитом в зависимости от величины головки поджелудочной железы

Для анализа влияния нескольких факторов на время исхода использовалась регрессионная модель Кокса (таблица 30).

Таблица 30. Регрессионная модель Кокса влияния на выживаемость обследованных пациентов с хроническим панкреатитом ($p=0,0000$)

Параметр	В	Стандартная ошибка	р
Болевой абдоминальный синдром	-0,84	0,42	0,046
Окружность плеча	-0,92	0,47	0,05
ЧДД	0,26	0,68	0,0009
СОЭ	0,89	0,46	0,053
ГГТП	-1,59	0,67	0,018
ЩФ	1,28	0,52	0,013
Диастаза	-1	0,45	0,027
Увеличение головки ПЖ	1,62	0,49	0,001

Проведенный анализ позволил выделить ряд антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей, позволяющих оценить выживаемость и прогноз заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронический панкреатит относится к распространенным заболеваниям органов пищеварения и сохраняет свою медико-социальную значимость.

К основным этиологическим факторам, вызывающим ХП, относится злоупотребление алкоголем и билиарная патология.

В первую очередь, это обусловлено увеличением потребления алкоголя, неправильным питанием (фаст-фуд, переизбыток), а также увеличением количества пациентов с ожирением и ЖКБ. Данное заболевание развивается также у детей и лиц молодого возраста.

Проблема злоупотребления алкоголем актуальна в нашей стране. Пациенты с ХАИ подвергаются различным видам социального порицания, административным и уголовным наказаниям, однако из-за особенностей заболевания, связанных с алкогольным генезом, не воспринимаются как пациенты с тяжелой соматической патологией.

Другая группа больных – это пациенты с обструктивным панкреатитом. Как правило, у них присутствует ЖКБ, перенесенные холецистэктомии в анамнезе, избыточный вес / ожирение. Профилактика развития ХП в этих случаях заключается в изменении образа жизни, питания и повышения физической активности.

Несмотря на современные технологические возможности ХП продолжает оставаться «трудным» диагнозом. Связано это с тем, что отсутствуют единые критерии диагностики, а также единая общепринятая классификация. В нашей работе мы использовали классификацию Buchler. На наш взгляд, она имеет наибольшую практическую значимость, проста в применении, не требует много времени и, самое главное, дает представление о клиническом варианте и прогнозе заболевания.

Одним из предикторов неблагоприятного прогноза ХП является наличие ТН. Было показано, что у 20-50% госпитализированных пациентов с ХП имеется риск ее развития, что негативно отражается на сроках госпитализации, повышает частоту осложнений, ухудшает прогноз заболевания [87, 122].

В 2015 г. проблеме ТН при ХП был посвящен отдельный раздел Пан-Европейских рекомендаций, что связано с накоплением данных о белково-энергетической недостаточности и ее влиянии на течение заболевания. Вопрос диагностики ТН продолжает оставаться открытым. Разработаны опросники по выявлению риска недостаточности питания, измеряются антропометрические показатели, применяются различные лабораторно-инструментальные методы. Однако нет единого алгоритма и «золотого» стандарта диагностики ТН, который был бы применим к пациентам с любой нозологией.

В нашей работе оценивалась распространенность ТН и у больных ХП различной этиологии и способы ее коррекции.

Согласно критериям включения, в исследование вошло 148 пациентов. Группу ХАП составили 60 человек, группу ХОП – 77.

Нами проведена оценка социально-демографического статуса. Для оценки социально-демографического статуса на кафедре госпитальной терапии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова разработана анкета, которая была утверждена локальным этическим комитетом университета. В нашем исследовании у пациентов с ХП отмечено большее количество разводов, по сравнению с данными европейских исследователей [118].

При корреляционном анализе отмечена отрицательная связь между уровнем образования и трудозанятостью ($r=-0,39$), что, видимо, свидетельствует о сложности трудоустройства людей с высшим профессиональным образованием по специальности. Однако, уровень образования не влиял на этиологию ХП и КЖ пациентов. Работающие пациенты составили 28%, безработные трудоспособного возраста – 25%, пенсионеры и инвалиды – 47%.

Вызывает интерес факт влияния уровня образования на длительность жизни пациентов с ХП. Получено различие в длительности жизни: пациенты со средним образованием имели более короткую продолжительность жизни. Данную группу составили неработающие пациенты, половина из которых были разведёнными.

Таким образом социально-экономическое положение пациентов с ХП было неудовлетворительным и способствовало ухудшению КЖ.

Отдельное внимание в патогенезе панкреатита уделяется роли табакокурения. Известно, что курение является фактором высокого риска прогрессирования ХП [47, 67, 89, 153, 177]. Панкреатиты у курящих пациентов встречаются в два раза чаще, чем у некурящих лиц [155]. Риск развития заболевания зависит от количества выкуриваемых сигарет [153].

В нашем исследовании, табакокурение отмечено у половины обследуемых пациентов (преимущественно лица мужского пола трудоспособного возраста; $p=0,000009$), в группе ХАП курящие пациенты встречались в 2,5 раза чаще ($p=0,000000$). Установлена прямая связь между количеством выкуриваемых сигарет и величиной употребляемого алкоголя ($r=0,55$).

Количество выкуриваемых сигарет оценивалось по индексу курения. У 13% пациентов индекс курения составил <5 пачка/лет, у 20% - 5-11 пачка/лет, у 12% - >12 пачка/лет.

Для выявления признаков ХАИ использовали анкету «Сетка LeGo». Так в группе ХАП у 62% пациентов имелись стигмы ХАИ (периферическая полинейропатия, тремор, мышечная атрофия, гепатомегалия и др.). Больные из группы ХАП предпочитали крепкие спиртные напитки (водка). Пациенты молодого возраста употребляли большее количество алкогольсодержащих напитков по сравнению с пациентами старшего возраста ($r=-0,5$).

Основным поводом обращаемости за медицинской помощью явился болевой синдром, что согласуется с данными литературы [168]. Среди наших пациентов на боли в животе жаловались 72% (n=104) из них: две трети характеризовали боль как тупую. Чаще жалобы на боли предъявляли пациенты с ХОП (68 и 38; $p=0,000003$), особенно - женщины ($p<0,01$).

По данным другого исследования, выраженный болевой синдром преобладал у пациентов с ХАП. Возможно это обусловлено различием выборки, стадией болезни. Кроме того, было показано, что группа выживших и группа умерших пациентов различались по частоте болевого синдрома.

Среди умерших пациентов нашей группы безболевая форма ХП отмечена в 2 раза чаще ($p=0,025$). Выявлено статистическое различие продолжительности жизни в зависимости от болевого синдрома ($p_{gw} = 0,005$, $p_{lg} = 0,007$). Вероятно, безболевое течение ХП свидетельствует о более поздней стадии ХП, сопровождающейся атрофией паренхимы ПЖ.

Вторым по частоте встречаемости явился астенический синдром. По результатам исследования, астенический синдром отмечен у 61,5% (n=91). На слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности чаще жаловались пациенты с ХАП ($p=0,004$). Астенический синдром можно рассматривать в качестве раннего предиктора развития ТН, дефицита макро- и микроэлементов. Однако, астения при ХП может иметь множество причин. Вопрос верификации астении остается недостаточно изученным.

Следует отметить, что пациенты с наличием похудения (непроизвольное снижение веса на 2 и более кг за месяц) имели более короткую продолжительность жизни, что согласуется с данными литературы.

Всем пациентам проведено лабораторно-инструментальное обследование. Установлено различие по продолжительности жизни в зависимости от уровня СОЭ. Пациенты с ускоренным СОЭ предъявляли жалобы на похудение, имели более низкие значения ИМТ, выраженную ТН. Кроме того, в данной группе наиболее часто отмечен лейкоцитоз и анемия.

Гиперлипидемия (46, 31%) у пациентов с ХОП диагностировалась в два раза чаще ($p=0,001$).

Увеличение активности диастазы отмечено у 69 из 137 пациентов, однако, более высокие значения зафиксированы в группе больных ХАП ($p=0,005$).

С целью оценки экзокринной функции ПЖ определяли ФЭ-1, которая является неинвазивным высокоспецифичным методом. Однако невысокая чувствительность этого теста позволяет диагностировать только средне- и тяжелую степень ЭН ПЖ [170]. В нашем исследовании ЭН выявлена у 47 (32 %) пациентов легкая степень - у 25 (17%), тяжелая – у 22 (15%) ($p>0,05$). При этом креаторея отмечена у 42 человек. Учитывая высокую стоимость определения ФЭ-1, в качестве скрининга можно рекомендовать проведение копрологического исследования кала с оценкой наличия и выраженности креатореи.

Значительное место в развитии мальдигестии при ХП занимает СИБР. Своевременная диагностика СИБР и его коррекция позволяет повысить эффективность ФЗТ. Для выявления избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводили дыхательный водородный тест с нагрузочной пробой (лактолоза), что позволило установить его наличие у 61% с одинаковой частотой в обеих группах. Данная частота оказалась более высокой в сравнении с данными литературы [1, 6].

Для определения СИБР в толстой кишке выполняли бактериологический посев фекалий на питательные среды. СИБР зафиксирован у 61% пациентов, преимущественно в группе ХАП ($p=0,03$). При посеве определялся избыточный рост *Klebsiella pneumonia*, *E. coli* гемолитическая, *E. coli* лактозонегативная и др.

ТС оценивали с использованием критериев, предложенных В.М. Луфтом [20]. Всем пациентам измеряли антропометрические (ИМТ, ОкП, КЖСТ, ОМП) и клиничко-лабораторные показатели (количество лимфоцитов, содержание общего белка и альбумина).

У 76 пациентов ИМТ соответствовал нормальным значениям ($p>0,05$), сниженный ИМТ - у 22. В группе лиц с повышенным ИМТ ($n=21$) и ожирением ($n=18$) преобладали больные с ХОП. Выживаемость в группах по ИМТ не отличалась.

У 67 (49%) пациентов отмечено снижение показателя ОкП. По величине КЖСТ группы существенно различались ($p=0,000005$): сниженные показатели зафиксированы у 58 (42%) больного преимущественно из группы ХАП. ОМП ниже референсных значений выявлены у 84 (61%).

Среди лабораторных критериев, оценивающих ТС, лимфопения встречалась наиболее часто - у 58 (42%) пациентов.

У 23 (16%) выявлена гипопроотеинемия, у 47 (34%) – гипоальбуминемия. Наличие гипопроотеинемии приводит к уменьшению продолжительности жизни. Снижение белка может указывать на катаболизм.

По данным исследования R. Shintakuя, гипоальбуминемия была ассоциирована с ЭН ПЖ, для выявления которой использовали C^{13} -дыхательный тест [145]. Нами не получено ассоциации между уровнем общего белка и ФЭ-1.

Выполнив комплексную оценку ТС обеих групп, было установлено, что лишь у 12 (8%) пациентов наблюдалась эйтрофия, ТН легкой степени - у 105 (76%), средней степени – у 19 (14%), тяжелой – у 1 (1%). У пациентов из группы ХАП белково-энергетическая недостаточность более выражена ($p=0,0007$).

При корреляционном анализе выявлены следующие взаимосвязи:

- отрицательная связь между индексом курения и КЖСТ ($r=-0,38$);
- отрицательная взаимосвязь между выраженностью ХАИ и тяжестью ТН ($r=-0,3$);

- умеренная связь между уровнем гемоглобина и ОкП ($r=0,31$);
- положительная зависимость между уровнем холестерина и ОкП ($r=0,37$), между уровнем ЛПНП и ОкП ($r=0,41$), уровнем триглицеридов и ОкП ($r=0,37$).

На основании классификации М. Buchler [55] ХП стадия А установлен у 63 пациентов с равным распределением по группам, стадия В – у 14 (группы также не отличались), стадия С1 – у 19 (из них: у 12 пациентов – с ХОП), стадия С2 – у 33 (из них: у 20- с ХОП), стадия С3 - у 11 (из них: лишь 2 – с ХОП).

В нашем исследовании проводилась сравнительная оценка двух схем коррекции ТН. ВД ФЗТ получали 59 пациентов (из них: 21 пациента с ХАП и 38 - с ХОП), комбинированную терапию - 78 пациентов (из них: 39 - с ХАП и 39 - с ХОП). Длительность лечения составила 10 недель.

Наличие ТН оказывает существенное влияние на КЖ пациентов, является одним из факторов инвалидности пациентов, снижает работоспособность [61].

На фоне проведенной терапии получено купирование болевого синдрома. Однако сипинговое питание способствовало более быстрому купированию болевого синдрома у пациентов с алкогольной этиологией панкреатита.

Астенический синдром сохранялся длительно, особенно в группе пациентов с ХАП.

Через 10 недель ИМТ у больных ХП не изменился (в отличии от исследования, где ФЗТ назначалось на значительно больший период (51 неделя), отмечено увеличение ИМТ [54]).

Напротив, другие антропометрические показатели оказались более чувствительными: получена положительная динамика ОкП, КЖСТ, ОМП.

Кроме того, на фоне терапии установлено достоверное увеличение содержания лимфоцитов после курса терапии Эншур2. У всех пролеченных пациентов в анализе крови также повышение содержания общего белка и альбумина, а количество пациентов с гипоальбуминемией снизилось в 2 раза.

Во всех группах пациентов отмечено улучшение экзокринной функции ПЖ по уровню ФЭ-1.

С целью оценки эффективности терапии у пациентов с ХП проводилось исследование КЖ.

Изучение КЖ широко применяется в здравоохранении, что позволяет обеспечить полноценный индивидуальный мониторинг состояния больного. Несмотря на наличие простых инструментов определения КЖ - общих и специальных опросников, ее оценке у больных ХП уделяется недостаточное внимания, а накопленные данные противоречивы.

Для исследования КЖ, использовался опросник SF-36. По уровню КЖ изначально пациенты ХАП и ХОП не отличались. Однако при проведении внутригруппового анализа выявлено, что больные ХАП, получавшие ВД ФЗТ были более физически выносливыми, активными в повседневной жизни, чем пациенты с ХОП. Выраженность болевого синдрома была выше у пациентов ХОП. Кроме того, наличие боли оказывало влияние на физическую, ролевую и

эмоциональную сферу, что согласуется с результатами долгосрочного исследования, проведенного в Индии [54].

У наблюдаемых нами пациентов на фоне терапии отмечено улучшение некоторых показателей КЖ (ролевое функционирование, шкала боли, социальное функционирование, психическое функционирование); $p < 0,05$.

По шкалам физического функционирования и общей активности получено улучшение во всех группах, за исключением пациентов с ХОП, получавших ВД ФЗТ.

Улучшение общего здоровья, общей активности отметили только пациенты с ХАП, получавшие сипинговое питание и ФЗТ.

Для оценки КЖ использовался также опросник GSRS, состоящий из 15 вопросов, отражающих состояние здоровья по 5 шкалам (абдоминальная боль, рефлюкс-синдром, диарейный синдром, диспепсический синдром, синдром запоров). На фоне проведенной терапии отмечено улучшение показателей по исследуемым шкалам. Данный опросник очень удобен для использования в работе: он не требует много времени для интерпретации результатов, удобен для оценки клинического состояния у больных гастроэнтерологического профиля.

Таким образом, при использовании обеих схем терапии у пациентов с ХП наблюдалась положительная динамика показателей ТС (по В.М. Луфту). У 112 (81%) человек установлена ТН легкой степени; количество больных со средней степенью ТН уменьшилось в 2 раза (19 - до лечения и 10 - после терапии); неизменные показатели ТС сохранились у 15 (11%) человек.

На основании использования комплексных методов оценки нами выделены его основные клинические варианты ТС [14]:

- хронический панкреатит с неизменным трофологическим статусом - эйтрофия ($n=7$; 5%);
- хронический панкреатит с избыточной массой тела / ожирением ($n=5$; 3%);
- хронический панкреатит с трофологической недостаточностью ($n=83$; 60%);
- хронический панкреатит с сочетанием трофологической недостаточности и ожирения / избыточной массы тела ($n=42$; 30%).

Самую малочисленную группу составили пациенты с ХП и нормальными показателями ТС (эйтрофия). В данную группу вошли 3 пациента с ХАП и 4 - с ХОП. Средний возраст пациентов с ХАП – 45 лет, с ХОП – 50 лет, т.е. пациенты с эйтрофией были, чем больные с нарушением ТС.

В группу больных ХП и ожирением (или повышенным питанием) вошли 5 человек. Средний возраст составил 48,8 лет. У 1 пациента имелось нарушение толерантности к глюкозе, у 3 – гипертоническая болезнь.

Самая многочисленная группа – это больные с ХП и ТН ($n=98$; 66%). Нами установлено, что этиология ХП не влияет на частоту развития ТН, однако, ее степень более выражена у больных

ХП алкогольной этиологии. Данная группа представляет большую когорту пациентов, имеющих риск развития вторичной саркопении.

В медицинской базе Pubmed по запросу «хронический панкреатит и саркопения» отражено всего 7 работ за период с 2016-2018 гг [143, 144].

В исследовании Olesen S.S. было показано, что 20% пациентов с ХП имели саркопению [144], а в другом исследовании R. Shintakuа была выявлена ассоциация между саркопенией и ЭН ПЖ. Кроме того, у мужчин обнаружена ассоциация между ЭН ПЖ и уровнем альбумина. Наличие саркопении устанавливали, используя компьютерную томографию, а ЭН ПЖ – C^{13} – дыхательный тест [144]. В нашем исследовании гипоальбуминемия выявлена у 80 (54%) пациентов с ХП.

Самая малочисленная группа представлена пациентами с сочетанием ожирения / повышенной массой тела. Данная категория пациентов может являться группой риска развития саркопенического ожирения. Это состояние, характеризующееся избыточным развитием жировой ткани, сочетающееся со снижением мышечной массы. Как правило, саркопеническое ожирение наблюдается в старшей возрастной группе. В нашем исследовании лица с ожирением / повышенной массой тела преобладали в группе ХОП (29 против 13 человек, $n=42$, 30%). Кроме того, возраст пациентов с ХОП был выше возраста пациентов с ХАП (46,3 против 56,8; $p=0,000001$).

По мнению А.В. Безденежных, жировая инфильтрация мышц чаще встречается у пациентов с гиподинамией и СД [2]. Кроме того, женский пол является фактором риска развития как саркопении, так и саркопенического ожирения. Это обусловлено тем, что женщины имеют меньшую мышечную массу, более выраженную жировую ткань, что прежде всего связано с меньшей физической активностью. Данное положение согласуется с результатами, полученными в нашем исследовании: женщины преобладали в группе ХОП ($p<0,05$).

В нашем исследовании количество больных, имеющих повышенный уровень С-реактивного белка, превышал количество пациентов с референсными значениями, что обусловлено активностью воспаления в тканях ПЖ. Среднее значение С-реактивного белка составило 19,6 мг/л. Данные наблюдения могут служить дальнейшей предпосылкой к изучению значения С-реактивного белка и содержания витамина D в развитии саркопении / саркопенического ожирения у больных хроническими заболеваниями.

Кроме того, саркопеническое ожирение ассоциируется с сердечно-сосудистым риском, ишемической болезнью сердца, СД, развитием метаболического синдрома и остеопороза.

Одним из факторов сердечно-сосудистого риска является гиперхолестеринемия, которая была выявлена у 19 пациентов с ХП.

В данной группе у 2 пациентов установлен СД 2 типа, гипертоническая болезнь – у 10, сочетание гипертонической болезни и СД - у 4, сочетание СД и ишемической болезни сердца – у 1.

Таким образом, пациенты, страдающие ХОП, представляют группу риска по развитию саркопенического ожирения и должны быть своевременно обследованы с целью его оценки.

Вопрос влияния СД на продолжительность жизни остается спорным. Полученные результаты влияния СД на выживаемость согласуются с результатами исследования, проведенного в Финляндии [152]. Однако, в других исследованиях было показано влияние СД и жировой болезни печени на выживаемость больных с ОП [75,108].

Отдельные исследования изучали проблему влияния старения и коморбидности у больных с ОП [43]. Наиболее часто используется индекс коморбидности Charlson (CCI). Данный индекс представляет собой балльную систему оценки возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Среднее значение CCI составило 2 (0/10), было показано, что наличие тяжелой сопутствующей патологии (CCI >3) было связано с повышенной смертностью. Средний (35-64) и старший (>65 лет) возраст являлись сильными предикторами. Вероятность развития панкреонекроза в пациентов среднего возраста была в 3 раза выше по сравнению с группой молодого возраста. Однако, развитие системных осложнений в 9 раз чаще встречалось у пациентов старшей возрастной группы. Многофакторный анализ показал, что CCI >3 являлся предиктором летальности, главным предиктором тяжелого панкреатита. Изучались 6 сопутствующих заболеваний, ассоциированные с высокой смертностью, которые наиболее часто регистрировались у пациентов с панкреатитами. Такими заболеваниями оказались тяжелые или среднетяжелые заболевания печени и метастатическое поражение солидных опухолей. Заболевание периферических сосудов, цереброваскулярная болезнь и неосложненный СД-предикторы тяжелого ОП. У пациентов с легким течением заболевания печени в 2 раза чаще отмечены местные осложнения, в т.ч. некротизирующий панкреатит. Сердечная недостаточность, заболевание периферических сосудов, цереброваскулярная болезнь, хронические легочные заболевания и неосложненный СД ассоциировались с высокой частотой системных осложнений. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний, почечных и легочных заболеваний было предиктором развития дыхательной, сердечной и почечной декомпенсации. Средне-тяжелые и тяжелые заболевания печени и злокачественные опухоли ассоциировались с сердечной декомпенсацией.

В группе ХАП у пациентов с ХАИ продолжительность жизни была короче, чем у пациентов без ХАИ. Похожие результаты были опубликованы исследовательской группой во главе с H.L. Nosu [152]. В исследовании было показано, что пациенты в возрасте до 60 лет имели хорошую 3-х месячную выживаемость после перенесенного ОП на фоне алкоголизации. Независимыми

факторами риска смерти в течение 90 дней явились возраст от 60 до 69 лет (отношение шансов 5.1), >69 лет (или 10.4), женский пол (или 2.0).

В нашем исследовании, напротив, пациенты женского пола ХП имели большую продолжительность жизни.

10-летняя выживаемость составила <70% у пациентов с ХП в возрасте до 60 лет и <30% - у пациентов старше 60 лет. Однако, на амбулаторном этапе эти пациенты продолжали употреблять алкоголь, что и явилось причиной смерти в последующие годы.

Таким образом, употребление алкоголя больными является негативным прогностическим фактором.

Также в нашем исследовании показано, что пациенты с ТН ($p=0,05$), наличием хронического заболевания печени ($p=0,013$) имели меньшую продолжительность жизни.

Пациентов с измененным ТС представляют большой интерес для дальнейшего изучения.

Нами разработан алгоритм ведения пациентов с ХП и ТН (рисунок 28).

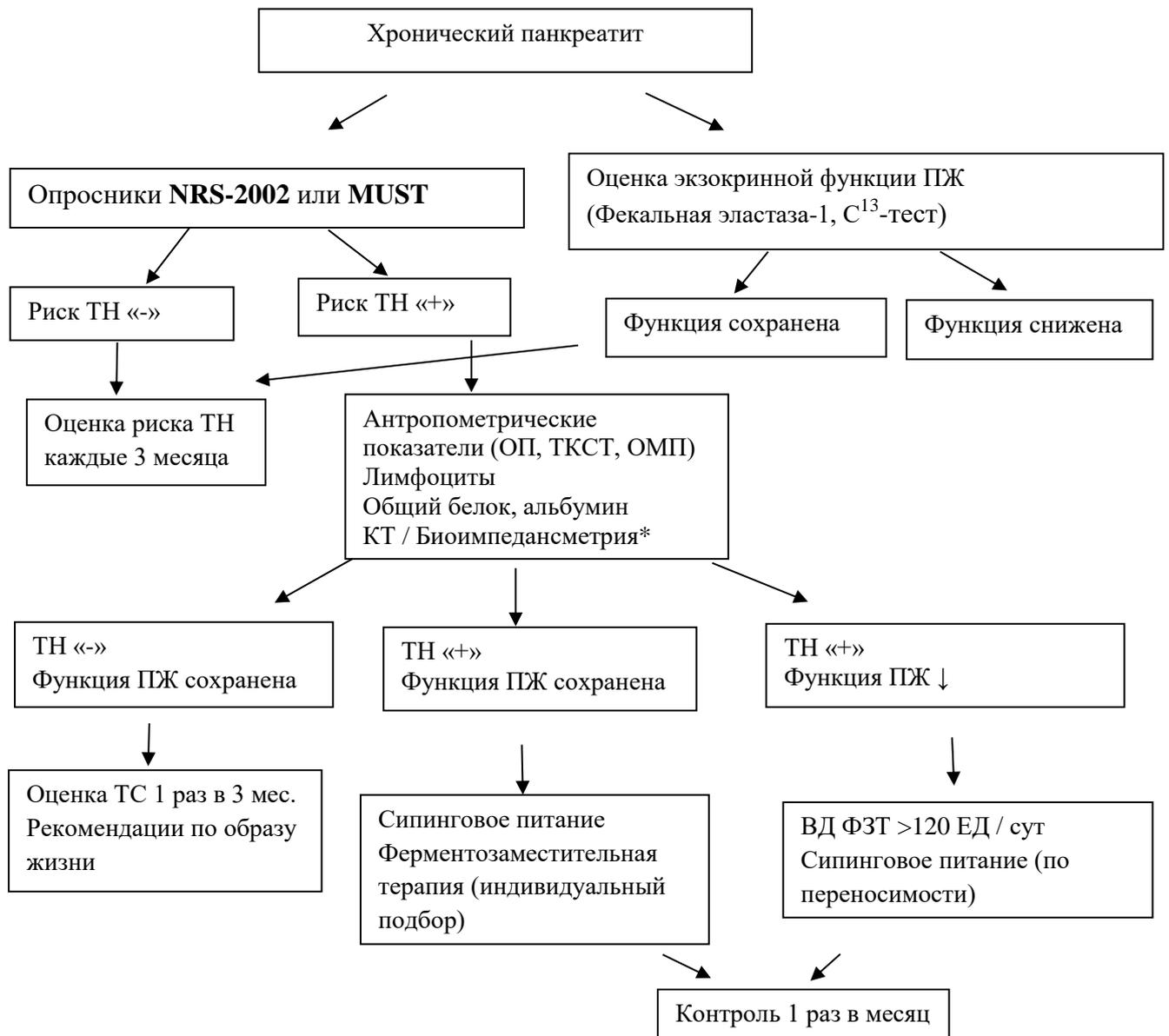


Рисунок 28. Алгоритм ведения пациентов с хроническим панкреатитом и трофологической недостаточностью. Примечания: NRS 2002 - The Nutrition Risk Screening 2002 (Скрининг пищевого риска); MUST - Malnutrition Universal Screening Tool (универсальный скрининговый метод оценки недостаточности питания); ПЖ – поджелудочная железа; ТС – трофологический статус, ТН – трофологическая недостаточность,* - при возможностях лечебного учреждения.

Таким образом, при первичном обращении пациента с диагнозом «хронический панкреатит» врачу следует оценивать риск развития ТН и состояние экзокринной функции ПЖ. При отсутствии риска развития ТН по результатам опросников NRS-2002 / MUST следует повторять анкетирование каждые 3 месяца. Если имеется риск развития ТН, рекомендуется провести клиничко-лабораторную оценку ТС.

При наличии риска ТН, нормальном ТН и сохранной экзокринной функции ПЖ следует проводить оценку ТС 1 раз в 3 месяца и оказывать консультативную помощь, направленную на нормализацию образа жизни и питания.

Пациентам с наличием ТН и сохраненной экзокринной функцией ПЖ необходимо рекомендовать сипинговое питание в комбинации с индивидуально подобранными дозами ферментозаместительных препаратов с последующим контролем показателей ТС не реже 1 раза в месяц.

При наличии ТН и сниженной экзокринной функции ПЖ показана ВД ФЗТ (>100000 ЕД/сут), сипинговое питание по переносимости с контролем показателей ТС.

ВЫВОДЫ

1. Частота трофологической недостаточности у больных хроническим панкреатитом составляет 92%. Выделены 4 основных клинико-лабораторных варианта трофологического статуса: неизменный трофологический статус (эйтрофия, 5%), избыточная масса тела / ожирение (3%), трофологическая недостаточность различной степени тяжести (60%), сочетание трофологической недостаточности и ожирения / избыточной массы тела (30%).
2. К предикторам развития трофологической недостаточности у больных хроническим панкреатитом относятся: хроническая алкогольная интоксикация ($r=-0,3$), табакокурение ($r=-0,38$), анемия ($r=0,31$).
3. Этиологический фактор хронического панкреатита определяет его клиническую картину. Для пациентов с хроническим обструктивным панкреатитом характерна болевая форма заболевания ($p=0,00012$) и диспепсические проявления ($p=0,001$), а особенностью хронического алкогольного панкреатита является малосимптомное течение с преобладанием астенического синдрома ($p=0,012$).
4. У пациентов с хроническим панкреатитом наблюдается снижение социальной и личностной значимости (низкий уровень образования, отсутствие трудовой занятости, разводы).
5. Наиболее эффективным способом коррекции трофологического статуса при сохраненной функции поджелудочной железы является сипинговое питание, при сочетании трофологической и экзокринной недостаточности - высокодозовая ферментозаместительная терапия.
6. Десятилетняя выживаемость пациентов с ХП составила 71%. Предикторами летальности явились: мужской пол ($p=0,04$), хроническая алкогольная интоксикация ($p=0,05$), трофологическая недостаточность ($p=0,05$), заболевания печени ($p=0,013$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления трофологической недостаточности у пациентов с хроническим панкреатитом следует определять антропометрические (окружность плеча, толщину кожно-жировой складки над трицепсом, окружность мышц плеча) и клиничко-лабораторные показатели (лимфоциты, общий белок, альбумин).
2. Для скрининга экзокринной недостаточности поджелудочной железы может быть использован уровень креатореи.
3. Сипинговое питание преимущественно рекомендуется пациентам с трофологической недостаточностью при сохраненной экзокринной функции, а высокодозовая ферментозаместительная терапия - при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.
4. Для характеристики качества жизни пациентам с хроническим панкреатитом рекомендуется применять Шкалу оценки желудочно-кишечных симптомов (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS).
5. Пациентам с хроническим панкреатитом следует рекомендовать консультативно-медицинскую помощь по коррекции образа жизни и питания, включающую отказ от курения и приема алкоголя, а также нормализацию пищевого рациона.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланиновая трансаминаза,
АСТ - аспарагиновая трансаминаза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ГБУЗ ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения Москвы
ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза
ГПП – главный панкреатический проток
д.м.н. – доктор медицинских наук
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖВП – желчевыводящие пути
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖП – желчный пузырь
Ид МТ – идеальная масса тела
ИМТ – индекс массы тела
ИЭК – идеальная экскреция креатинина
КЖ – качество жизни
КЖСТ – кожно-жировая складка над трицепсом
к.м.н. – кандидат медицинских наук
КРИ – креатинино-ростковый индекс
КТ – компьютерная томография
КФК - креатинфосфокиназа
ЛДГ - лактатдегидрогеназа
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МНО – международное нормализованное отношение
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
НП – наследственный панкреатит
ОАК – общий анализ крови
ОМП – окружность мышц плеча
ОкП – окружность плеча
ОП – острый панкреатит
ПАКС – постинтоксикационный алкогольный синдром
ПЖ – поджелудочная железа
ПТИ – протомбиновый индекс,
СД – сахарный диабет
СИБР – синдром избыточного бактериального роста
ТН – трофологическая недостаточность
ТС – трофологический статус
УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова МЗ России – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский научный исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения России

ФЗТ – ферментная заместительная терапия

ФЭГДС - фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХАИ – Хроническая алкогольная интоксикация

ХАП – хронический алкогольный панкреатит

ХОП – хронический обструктивный панкреатит

ХП – хронический панкреатит

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЭН – экзокринная недостаточность

ВАРЕН – British association for parenteral and enteral nutrition (Британская ассоциация по парентеральной и энтеральной поддержке)

CASR – calcium sensing receptor gene (ген кальций-чувствительного рецептора)

CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ген трансмембранного регулятора фиброза)

CTRC – (chymotrypsin C) - ген хемотрипсина С

ESPEN - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (Европейское общество клинического питания и метаболизма)

EORTC QLQC30 - Quality of Life Questionary-Core 30 of European Organisation for Research and Treatment Cancer

GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale),

PRSS1 – protease serine 1 (ген катионного трипсиногена)

PRSS2 - protease serine 1 (ген анионного трипсиногена)

QLQ PAN26 - Quality of Life Questionary Pancreatic Cancer module

SD – стандартное отклонение

SPINK1 – serine peptidase inhibitor Kazal type 1 (ген панкреатического ингибитора трипсина)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бактериологическая диагностика синдрома избыточного бактериального роста при хронических панкреатитах / Т.Л. Денисенко, К.М. Перфилова, Е.И. Ефимова, А.А. Бокарев // Медицинский альманах. - 2010. - № 2. - С.: 239–241.
2. Безденежных, А.В. Саркопения: распространенность, выявление и клиническое значение / А.В. Безденежных, А.Н. Сумин А.Н. // Клиническая медицина. - 2012. - №10. - С. 16–23.
3. Белоусова, Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки при хроническом панкреатите / Е.А. Белоусова // Русский медицинский журнал. - 2009. - Т. 17. - № 15. - С. 317–322.
4. Буклис, Э.Р. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия / Э.Р. Буклис, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. - №6. – С. 79-86.
5. Винокурова Л.В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите: автореф. дис. ... докт. мед.наук: 14.00.47 / Винокурова Людмила Васильевна. - М., 2009. 42 с.
6. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке на течение хронического панкреатита / Д.С. Бордин, Ю.В. Осипенко, Л.В. Винокурова, Е.А. Дубцова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. - № 7. – С. 43-47
7. Влияние наследственных факторов на формирование осложнений при хроническом панкреатите / Л.В. Винокурова, И.С. Шулятьев, М.А. Агафонов и соавт. // Лечащий врач. – 2013. - № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.lvrach.ru/2013/02/15435624/> (Дата обращения: 01.04.2015).
8. Григорьева, И.Н. Липидный профиль при желчнокаменной болезни: новые перспективы / И.Н. Григорьева, Л.В. Щербакова // Атеросклероз. - 2011.- № 1.- С. 70-75.
9. Григорьева И.Н. Проблема ожирения при остром и хроническом панкреатите в сочетании с желчекаменной болезнью / И.Н. Григорьева, Е.В. Логвиненко, А.Ю. Ямлиханова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 7. – С. 64-67.
10. Губергриц, Н.Б. Хронический алкогольный панкреатит / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукшевич – М.: 2010. – 54 с.
11. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / Под ред. академика РАН, проф. В.Т. Ивашкина // М. – 2015. – С. 2.
12. Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных с хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной

железы / И.В. Маев, А.В. Свиридова, Ю.А. Кучерявый, и соавт. // Фарматека. – 2011. - № 2. – С. 32-39.

13. Ивашкин, В.Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 – 704 с.

14. Ильченко, Л.Ю. Клинические варианты трофологического статуса у пациентов с хроническим панкреатитом / Л. Ю. Ильченко, Н.С. Гаврилина, И.Г. Никитин // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т.47. – С. 518-524.

15. Качество жизни больных хроническим панкреатитом с функциональной недостаточностью поджелудочной железы / Д.С. Бордин, Л.В. Винокурова, Е.А. Дубцова и соавт. // Доктор. Ру. – 2014. - №91 – С. 54-59.

16. Кудряшова, И.В. Ранняя диагностика хронического панкреатита с позиции использования ультразвуковой томографии и индекса качества жизни / И.В. Кудряшова – Смоленск. – 2003. – с. 20.

17. Кучерявый, Ю.А. Мальнутриция при хроническом панкреатите: механизмы патогенеза / Ю.А. Кучерявый // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Приложение). – 2015. - № 2. – С. 10-14.

18. Кучерявый, Ю.А. Хронический панкреатит взглядом терапевта: от международных рекомендаций к практическому здравоохранению / Ю.А. Кучерявый // Медицинский совет. – 2012. - № 9. – С. 45-50.

19. Кучерявый, Ю.А. Хронический панкреатит: как долго лечить и чего при этом ждать? / Ю.А. Кучерявый // Фарматека. – 2012. - № 13. – С. 44-50.

20. Луфт, В.М. Клиническое питание в интенсивной медицине / В.М. Луфт, А.Л. Костюченко. - СПб, 2002. – 173 с.

21. Маев, И.В. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян // Фарматека. – 2010. - № 15. – С. 98-104.

22. Маев, И.В. Хронический панкреатит: мифы и реальность / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.Б. Москалева // Фарматека – 2010. - № 12. – С. 24-31.

23. Международный индекс качества жизни [Электронный ресурс]. URL: <<http://internationalliving.com/2010/12/quality-of-life-index-2011-where-the-numbers-come-from/>>(дата обращения 3.10.2017).

24. Минушкин, О.Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация / О.Н. Минушкин // Фарматека. – 2007. - №2. – С. 53-56

25. Нарушения питания как причинный фактор развития и усугубления панкреатита / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Е.К. Баранская и соавт. // Фарматека. – 2011. - № 12. – С. 38-45.
26. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности / Ю.А. Кучерявый, А.Б. Москалева, А.В. Свиридова, М.Г. Сайдуллаева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. - №7. – С. 10-16.
27. Огурцов, П.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля / П.П. Огурцов, В.П. Нужный // Клиническая фармакология и терапия. - 2001. - № 1. - С. 34–39.
28. Охлобыстин, А.В. Боль при панкреатите: проблема и пути решения / А.В. Охлобыстин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22. - № 1. – С. 64-70.
29. Охлобыстин, А.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (проект) / А.В. Охлобыстин, Ю.А. Кучерявый // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. - № 1. – С. 66-87.
30. Пасечников, В.Д. Оптимизация терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы посредством комбинации панкреатина в энтеросолюбильной оболочке и ингибитора протонной помпы / В.Д. Пасечников, И.Л. Литвиненко // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2010. - № 2. - С. 37–41.
31. Поражение нервных стволов при хроническом панкреатите / О.В. Паклина, И.А. Чекмарева, Г.Р. Сетдикова и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16. -№ 3. – С. 95-101.
32. Современные представления о классификации хронического панкреатита / Г.А. Седова, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров и соавт. // Доказательная гастроэнтерология.-2013.- № 1. – С. 62-67.
33. Современные рекомендации по диагностике хронического панкреатита в общеклинической практике / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.Н. Казюлин, А.А. Самсонов // Терапевтический архив. – 2013. - № 4. – С. 84-89.
34. Сравнительная эффективность диетического питания домашнего приготовления и коммерческой питательной смеси при синдроме недостаточности питания у больных хроническим панкреатитом: рандомизированное контролируемое исследование / S. Singh, S. Midha, N. Singh et al. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2009. – Т. 2. - № 4. – С. 284-292.
35. Статус питания больных хроническим панкреатитом / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, Т.В. Бидеева // Терапевтический архив. – 2016. - № 2. – С. 81-89.

36. Фармакоэкономические показатели заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, И.В. Трошина и соавт. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. - № 4. – С. 18-25.
37. Чернышева И.В. Нарушение минеральной плотности костной ткани и их медикаментозная коррекция у больных хроническим панкреатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Чернышова Ирина Васильевна. - М., 2010. - 23 с.
38. Щастный, А.Т. Псевдокисты поджелудочной железы: диагностика, лечение / А.Т. Щастный // Новости хирургии. – 2009. – Т. 17. - № 1. – С. 143-156.
39. Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, А.В. Свиридова и соавт. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. - № 6. – С. 29-37.
40. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee / G.L. Jensen, J. Mirtallo, C. Compher et al. // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2010. – Vol. 34. – P. 156-159.
41. Affronti, J. Chronic pancreatitis and exocrine insufficiency / Journal Affronti // Primary Care. – 2011. – Vol. 38. – P. 515-537.
42. Afghani, E. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis / E. Afghani, A. Singha, V.K. Singh // Nutrition in Clinical Practice – 2014. – Vol. 29. – P. 295-311.
43. Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis II: A Cohort-Analysis of 1203 Prospectively Collected Cases / Z. Szakács, N. Gede, D. Pécsi et al. // Frontiers in Physiology– 2019. - Vol. 9. – 1776.
44. Ake, A. Chronic pancreatitis / A. Ake // Journal of the American Medical Association– 2011. – Vol. 3. – P. 355-357.
45. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis / G.A. Cote, D. Yadav, A. Slivka et al. // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2011. – Vol. 9. – P. 266-273.
46. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4) / E. Lucenteforte, C. La Vecchia, D. Silverman et al. // Annals of Oncology. – 2012. – Vol. 23. – P. 374-382.
47. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis / D. Yadav, R.H. Hawes, R.E. Brand et al. // Archives of Internal Medicine– 2009. - Vol. 169. – P. 1035-1045.

48. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies / J.M. Genkinger, D. Spiegelman, K.E. Anderson et al. // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. – 2009. – Vol. 18. – P. 765–776.
49. Analysis of CFTR, SPINK1 and PRSS1 mutations in Italian patients with chronic pancreatitis / C. Arduino, A. Maffè, P. Salacone et al. // *Journal of the Pancreas*. – 2009. – Vol. 10. – P. 591.
50. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study / S.N. Duggan, C. Purcell, M. Kilbane et al. // *American Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 110. – P. 336-345.
51. Anthropometric, biochemical, clinical and dietary assessment for malnutrition in South Indian patients with chronic pancreatitis / J. Tinju, S. Reshmi, G. Rajesh et al. // *Tropical Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 31. – P. 285-290.
52. Anthropometric measurements of nutritional status in chronic pancreatitis in India: comparison of tropical and alcoholic pancreatitis / H. Regunath, B. M. Shivakumar, A. Kurien et al. // *Indian Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 30. – P. 78-83.
53. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery / N. Gubergrits, E. Malecka Panas, G.A. Lehman et al. // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – Vol. 33. – P. 1152-1161.
54. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis / H. Ramesh, N. Reddy, S. Bhatia et al. // *Pancreatology*. – 2013. – Vol. 13. – P. 133-139.
55. A proposal for a new clinic classification of chronic pancreatitis / M. Buchler, M. Martignoni, H. Friess, P. Malfertheiner // *BMC Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 9. – P. 93–101.
56. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis / P. Bhardwaj, P.K. Garg, S.K. Maulik et al // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136. – P. 149–159.
57. A review of the evidence for the impact of improving nutritional care on nutritional and clinical outcomes and cost / C.E. Weekes, A. Spiro, C. Baldwin et al. // *Journal of Human Nutrition and Dietetics* – 2009. – Vol. 22. – P. 324-335.
58. Assessment of the quality of life in chronic pancreatitis using Sf-12 and EORTC QLQ-C30 questionnaires / R. Pezzilli, A.M. Morselli Labate, L. Fantini et al. // *Digestive and Liver Disease*. – 2007. – Vol. 39. – P. 1077-1086.
59. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients / L. Frulloni, C. Scattolini, M. Falconi et al. // *American Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 104. – P. 2288–2294.

60. Babak, E. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / E. Babak, C.W. David // *Gastroenterology*. – 2001. - Vol. 120. – P. 682-707.
61. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018 / A.F. Peery, S.D. Crockett, C.C. Murphy et al. // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156. – P. 254-272.
62. Chari, S.T. Chronic pancreatitis: classification, relationship to acute pancreatitis, and early diagnosis / S.T. Chari // *Journal of Gastroenterology*. - 2007. - Vol. 42. - P. 58-59.
63. Chauhan, S. Pain management in chronic pancreatitis: a treatment algorithm / S. Chauhan, C.E. Forsmark // *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 24. – P. 323–335.
64. Chronic pancreatitis / J.M. Braganza, S.H. Lee, R.F. McCloy et al. // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 1184-1197.
65. Chronic pancreatitis and its effect on employment and health care experience: results of a prospective American multicenter study / T.B. Gardner, A.T. Kennedy, A. Gelrud et al. // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39 – P. 498–501.
66. Chronic pancreatitis: report from a multicenter Italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients / L. Frulloni, A. Gabbrielli, R. Pezzilli et al. // *Digestive and Liver Disease*. – 2009. - Vol. 41. – P. 311-317.
67. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis / R. Law, M. Parsi, R. Lopez et al. // *Pancreatology*. – 2010. – Vol. 10. – P. 54-59.
68. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study / O. Sadr-Azodi, A. Andren-Sandberg, N. Orsini, A. Wolk // *Gut*. – 2012 - Vol. 61. – P. 262-267.
69. Clemens, D.L. Alcoholic pancreatitis: lessons from the liver / D.L. Clemens, K.J. Mahan // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16. – P. 1314-1320.
70. Clinical, emotional and social factors associated with quality of life in chronic pancreatitis / A. Mokrowiecka, D. Pinkowski, E. Malecka-Panas, C.D. Johnson // *Pancreatology*. – 2010. – Vol. 10. – P. 39–46.
71. Clinical relevance of the revised Atlanta classification focusing on severity stratification system / J.H. Choi, M.H. Kim, D. Oh et al. // *Pancreatology*. – 2014. – Vol. 14. –P. 324-329
72. Coffee, tea, and sugar-sweetened carbonated soft drink intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies / J.M. Genkinger, R. Li, D. Spiegelman et al. // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. – 2012. – Vol. 21. – P. 305–318.
73. Derikx, M.H. Genetic factors in chronic pancreatitis; implications for diagnosis, management and prognosis / M.H. Derikx, J.P. Drenth // *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 24. – P. 251–270.

74. Descending inhibitory pain modulation is impaired in patients with chronic pancreatitis / S.S. Olesen, C. Brock, A.L. Krarup et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2010. – Vol. 8. – P. 724–730.
75. Diabetes Mellitus is Associated With Mortality in Acute Pancreatitis / J.H. Huh, H. Jeon, S.M. Park et al. // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 52. – P. 178-183.
76. Diagnostic criteria for malnutrition - an ESPEN consensus statement / T. Cederholm, I. Bosaeus, R. Barazzoni et al. // *Clinical Nutrition*. - 2015. - Vol. 34. - P. 335-340.
77. Domínguez-Muñoz, J.E. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? / J.E. Domínguez-Muñoz // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2011. – Vol. 9. – P. 541-546.
78. Dominguez-Munoz, J.E. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? / J.E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias Garcia // *Journal of the pancreas*. - 2010. - Vol. 11. - P. 158-162.
79. Economic costs of overweight and obesity / T. Lehnert, D. Sonntag, A. Konnopka et al. // *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2013. - Vol. 27. – P. 105-115.
80. Elia, M. Malnutrition in various care settings in the UK: the 2007 Nutrition Screening Week Survey / M. Elia, B. Jones, C. Russell // *Clinical Medicine Journal*. – 2008. – Vol. 8. – P. 364-365.
81. Elia, M. Screening for malnutrition: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the 'Malnutrition Universal Screening Tool ('MUST')' / M. Elia // *Clinical Nutrition*. - 2003. – Vol. 10. – P. 245–250.
82. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis / D.L. Cahen, D.J. Gouma, Y. Nio et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 356. – P. 676-684.
83. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences / P. Lévy, E. Domínguez-Muñoz, C. Imrie et al. // *United European Gastroenterology Journal*. – 2014. - Vol. 2. – P. 345–354.
84. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology / M. Plauth, E. Cabré, B. Campillo et al. // *Clinical Nutrition*– 2009. – Vol. 28. – P. 436-444.
85. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas / L. Gianotti, R. Meier, D.N. Lobo et al. // *Clinical Nutrition*. - 2009. - Vol. 28. - P. 428-435.
86. Etiology of acute and chronic pancreatitis over time at a hospital in Copenhagen / C. Nøjgaard, F. Bendtsen, P. Matzen, U. Becker // *Ugeskrift for Laeger*. – 2010. – Vol. 172. - P. 465.
87. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome / J. Sorensen, J. Kondrup, J. Prokopowicz et al. // *Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol. 27. – P. 340-349.

88. European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer. The variable phenotype of the p.A16V mutation of cationic trypsinogen (PRSS1) in pancreatitis families / C.J. Grocock, V. Rebours, M.N. Delhaye et al. // *Gut*. – 2010. - Vol. 59. – P. 357-363.
89. Factors That Affect Risk for Pancreatic Disease in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies / A. Alsamarrai, S.L.M. Das, J.A. Windsor, M.S. Petrov // *Clinical Gastroenterology and Hepatology* – 2014. – Vol. 12. – P. 1635–1644.
90. Folate intake, post-folic acid grain fortification, and pancreatic cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial / B.M. Oaks, K.W. Dodd, C.L. Meinhold et al. // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2010. – Vol. 91. – P. 449–455.
91. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis / S.J. Sankaran, A.Y. Xiao, L.M. Wu et al. // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149. – P. 1490-1500.
92. Frokjaer, J. Fibrosis, atrophy and ductal pathology in chronic pancreatitis are associated with pancreatic function but independent of symptoms / J. Frokjaer, S.S. Olesen, A.M. Drewes // *Pancreas*. – 2013 – Vol. 42. – P. 1282-1287.
93. Frossard, J.L. Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis / J.L. Frossard, P. Lescuyer, C. Pastor // *World Journal of Gastroenterology*. - 2009. - Vol. 15 - P. 5260–5265.
94. Functional effects of 13 rare PRSS1 variants presumed to cause chronic pancreatitis / A. Schnúr, S. Beer, H. Witt et al. // *Gut*. – 2014. – Vol. 63. – P. 337-343.
95. Genetic, epidemiological, and clinical aspects of hereditary pancreatitis: a population-based cohort study in Denmark / M.T. Joergensen, K. Brusgaard, D.G. Crüger et al // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2010. – Vol. 105. – P. 1876-1883.
96. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *Lancet*. – Vol. 392. – P. 1789–1858.
97. Go, V.L.W. Joint meeting of the International Association of pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010 / V.L.W. Go // *Journal of the Physical Society of Japan*. – 2010. – Vol. 25. – P. 496.
98. Good nutrition, as measured by Munutritionindex, in chronic pancreatitis patients improves clinical outcome / B.S. Sandhu, S.N. Sistrun, A. Naniwadekar et al. // *Gastroenterology*. – 2010. – P. 138.
99. Greer, J.B. Epidemiologic and mechanistic associations between smoking and pancreatitis / J.B. Greer, E. Thrower, D. Yadav // *Current treatment options in gastroenterology*. – 2015. – Vol. 13. - P. 332-346.

100. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis / P.C. Bornman, J.F. Botha, J.M. Ramos et al. // *South African Medical Journal*. – 2010. – Vol. 100. – P. 845-860.
101. Heavy smoking is associated with lower age at first episode of acute pancreatitis and a higher risk of recurrence / S. Munigala, D.L. Conwell, A. Gelrud, B. Agarwal // *Pancreas*. – 2015. – Vol. 44. – P. 876-881.
102. Hereditary pancreatitis: clinical features and inheritance characteristics of the R122C mutation in the cationic trypsinogen gene (PRSS1) in six Spanish families / G. De las Heras-Castano, B. Gastro-Senosian, A. Fontalba et al. – *Journal of the pancreas*. – 2009. – Vol. 10. – P. 249-255.
103. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / S.N. Duggan, N.D. Smyth, A. Murphy et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. - 2014. - Vol. 12. - P. 219-228.
104. How nutritional risk is assessed and managed in European hospitals: a survey of 21,007 patients findings from the 2007-2008 cross-sectional Nutrition Day survey / K. Schindler, E. Pernicka, A. Laviano A. et al. // *Clinical Nutrition*. – 2010. – Vol. 29, №5. - P. 552-559.
105. Identification of novel missense CTRC variants in Japanese patients with chronic pancreatitis / A. Masamune, E. Nakano, K. Kume et al. // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – P. 653-654.
106. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk / B. Jie, Z.M. Jiang, M.T. Nolan et al. // *Nutrition*. - 2012. – Vol. 28. – P. 1022-1027.
107. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population based study / D. Yadav, L. Timmons, J.T. Benson et al. // *American Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 106. – P. 2192–2199.
108. Influence of Fatty Liver on the Severity and Clinical Outcome in Acute Pancreatitis / C. Xu, Z. Qiao, Y. Lu et al. // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – P. 1-11
109. Intake of coffee, decaffeinated coffee, or tea does not affect risk for pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer Study / N. Bhoo-Pathy, C.S. Uiterwaal, V.K. Dik et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2013. – Vol. 11. – P. 1486-1492.
110. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbrielli et al. // *Digestive and Liver Disease*. – 2010. – Vol. 42. – P. 381-406.
111. Jupp, J. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis / J. Jupp, D. Fine, C.D. Johnson // *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 24. – P. 219-231.
112. Klapdor, S. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease / S. Klapdor, E. Richter, R. Klapdor // *Anticancer Research*. - 2012. - Vol. 32. - P. 1991-1998.

113. Kucheryavyy, Y.A. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis / Y.A. Kucheryavyy, D.N. Andreev // *Journal Nutritional Therapy* – 2014. – Vol. 3. – P. 122–132.
114. Lewis, S.J. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time / S.J. Lewis, K.W. Heaton // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 32. - № 9. – P. 920–924.
115. Lowenfels A.B. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve, T. Sullivan // *Current Gastroenterology Reports*. - 2009. - Vol. 11. - P. 97–103.
116. Masamune, A. Genetics of Pancreatitis: The 2014 Update / A. Masamune // *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 2014. – Vol. 232. – P. 69-77.
117. Maycrle, J. Clinical and laboratory diagnosis of chronic pancreatitis / J. Maycrle, P. Simon, M.M. Lerch // *The Pancreas* - Blackwell Publishing. - 2008. – P. 458-469.
118. Mokrowiecka, A. Assessment of quality of life in patients with chronic pancreatitis / A. Mokrowiecka, D. Pińkowski, E. Małecka-Panas // *Medical Science Monitor*. - 2011. – Vol. 17. – P. 583-588.
119. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis / M.C. Gorry, D. Ghabbaizedeh, W. Furey et al. // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 113. – P. 1063-1068.
120. Nutritional assessment in ambulatory patients with chronic pancreatitis / M. Holst, S. Schou-Olesen, M. Kohler et al. // *Clinical Nutrition*. – 2013. - Vol. 32. – P. 47.
121. Nutrition in chronic pancreatitis / H.H. Rasmussen, D. Irtun, S.S. Olesen et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 19. – P. 7267-7275.
122. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review / S. Duggan, M. O’Sullivan, S. Feehan et al. // *Nutrition in Clinical Practice*. – 2010. – Vol. 25. – P. 362-370.
123. Nutritional profile of asymptomatic alcoholic patients / M.B. Sobral-Oliveira, J. Faintuch, D.R. Guarita et al. // *Arquivos de Gastroenterologia*. – 2011. – Vol. 48 – P. 112–118.
124. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analysis of 132 patients / M. Sierzega, B. Niekowal, G. Kulig, T. Popiela // *The Journal of the American College of Surgeons*. – 2007. – Vol. 205. – P. 52-59.
125. Ockenga, J. Importance of nutritional management in diseases with exocrine pancreatic insufficiency / J. Ockenga // *HPB (Oxford)*. – 2009. – Vol. 11. – P. 11–15.
126. Owyang, C. Chronic pancreatitis / C. Owyang, J. Matthew, Di Magno // *Textbook of Gastroenterology* / Ed. Tadataka Yamada – Oxford: wiley–blackwell, 2009. – Vol. 2 – P. 1811–1852.
127. Pain mechanisms in chronic pancreatitis: of a master and his fire / I.E. Demir, E. Tieftrunk, M. Maak et al. // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2011. – Vol. 396. - № 2. – P. 151-160.

128. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection / S. Raimondi, A.B. Lowenfels, A.M. Morselli-Labate et al. // *Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 24. – P. 349-358.
129. Pancreatic intraepithelial neoplasia is associated with chronic pancreatitis due to serine protease inhibitor kazal type 1 and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations / V. Rebours, A. Couvelard, A. Sauvanet et al. // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39. – P. 947-948.
130. Pancreas quality of life instrument: a psychometric evaluation / W. Wassef, J. DeWitt, K. McGreevy et al. // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 11. – P. 1177-1186.
131. Pancrelipase: an evidence-based review of its use for treating pancreatic exocrine insufficiency / K. Nakajima, H. Oshida, T. Muneyuki, M. Kakei // *Core Evidence*. – 2012. – Vol. 7. – P. 77-91.
132. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey / E.C. Sikkens, D.L. Cahen, C. van Eijck et al // *Pancreatology*. - 2012. - Vol. 12. - P. 71-73.
133. Petrov, M.S. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis / M.S. Petrov, D. Yadav D. // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. - 2018. – Vol. 16. – P. 175-184.
134. Pongprasobchai, S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency / S. Pongprasobchai // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2013. – Vol. 28. – P. 99–102.
135. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: A retrospective multicenter analysis over 10 years / L.W. Wang, Z.S. Li, S.D. Li et al. // *Pancreas*. – 2009. – Vol. 38. – P. 248–254.
136. Prospective study of alcohol drinking, smorking, and pancreatitis: the multiethnic cohort / V.M. Setiwan, S.J. Pandol, J. Porcel et al. // *Pancreas*. – 2016. – Vol. 45. – P. 819-825.
137. Quality of life comparison between smokers and non-smokers with chronic pancreatitis / S. Han, B. Patel, M. Min et al. // *Pancreatology*. – Vol. XXX – P. 1-6.
138. Quality of life during acute and intermittent of gastroesophageal reflux disease with omeprazol compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group / I. Wiklund, K.D. Bardhan, S. Muller-Lissner et al. // *Italian journal of gastroenterology and hepatology*– 1998. – Vol. 30. – P. 19-27.
139. Quantitative study of digestive enzyme secretion and gastrointestinal lipolysis in chronic pancreatitis / F. Carriere, P. Grandval, C. Renou et al // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2005. – Vol. 3. – P. 28-38.
140. Risk factors associated with biliary pancreatitis in children / M.H. Ma, H.X. Bai, A.J. Park et al. // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. - 2012. - Vol. 54. - P. 651-656.
141. Risk of pancreatitis according to alcohol drinking habits: a population-based cohort study / L. Kristiansen, M. Gronbaek, U. Becker et al. // *American Journal of Epidemiology*. – 2008. - Vol. 168. – P. 932-937.

142. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis / U. Ahmed Ali, Y. Issa, J.C. Hagens et al // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2016. – Vol. 14. – P. 738-746.
143. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis / S.S. Olesen, A. Buyukuslu, M. Kohler et al. // *Pancreatology*. – 2019. – Vol. 19. – P. 245-251.
144. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A.J. Cruz-Jentoft, J.P. Baeyns, J.M. Bauer et al. // *Age Ageing*. – 2010. – Vol. 39. – P. 412-423.
145. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease / R. Shintakuya, K. Uemura, Y. Murakami et al. // *Pancreatology*. - 2017. – Vol. 17. – P. 70-75.
146. Schneider, A. Alcoholic pancreatitis / A. Schneider, M.V. Singer // *Digestive Diseases*. – 2005. – Vol. 23. – P. 222-231.
147. Schneider, A. The M-ANNHEIN - classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease / A. Schneider, J.M. Lohr, M.V. Singer // *Journal of Gastroenterology*. - 2007. - Vol. 42. - P. 101–119.
148. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis / B. Lindkvist, J.E. Dominguez-Munoz, M. Luaces-Regueira et al. // *Pancreatology*. - 2012. - Vol. 12. - P. 305-310.
149. Serum vitamin D and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian screening trial / R.Z. Stolznberg-Solomon, R.B. Hayes, R.L. Horst et al. // *Cancer Research*. – 2009. – Vol. 69. – P. 1439–1447.
150. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek // *The Health Institute, New England Medical Center*. - Boston, Mass. – 1993.
151. Shimosegawa, T. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer: prediction and mechanism / T. Shimosegawa, K. Kume, K. Satoh // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2009. – Vol. 7. – P. 23-28.
152. Short- and long-term survival after severe acute pancreatitis: A retrospective 17years' cohort study from a single center / H.L. Husu, A.K. Leppäniemi, T.M. Lehtonen, et al. // *Journal of Critical Care*. – 2019. – Vol. 53. – P. 81-86.
153. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study / J.S. Tolstrup, L. Kristiansen, U. Becker et al. // *Archives of Internal Medicine*. – 2009. - Vol. 169. – P. 603-609.

154. Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship / V. Rebours, M.P. Vullierme, O. Hentic et al. // *Pancreas*. – 2012. – Vol. 41. – P. 1219-1224.
155. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis / A. Andriulli, E. Botteri, P.L. Almasio et al. // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39. – P. 1205-1210.
156. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis / M. Luaces-Regueira, J. Iglesias-Garsia, B. Lindkvist et al. // *Pancreas*. – 2014. – Vol. 43. – P. 275-280.
157. Smoking cessation in a chronic pancreatitis population / S. Han, J. Kheder, L. Bocelli et al. // *Pancreas*. – 2016. – Vol. 45. – P. 1303-1308.
158. Spanier, B.W.M. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: A nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005 / B.W.M Spanier, M.J. Bruno, M.G.W. Dijkgraaf // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. - Vol. 19. – P. 3018-3026.
159. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series / V. Rebours, M.C. Boutron-Ruault, M. Schnee et al. // *Gut*. – 2009. – Vol. 58. – P. 97-103.
160. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis / E.C. Sikkens, D.L. Cahen, A.D. Koch et al. // *Pancreatology*. - 2013. - Vol. 13. - P. 238-242.
161. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis / S.N. Duggan, N.D. Smyth, M. O’Sullivan et al. // *Nutrition in Clinical Practice*. - 2014. - Vol. 29. - P. 348-354.
162. The Risk of Fractures Among Patients With Cirrhosis or Chronic Pancreatitis / U.C. Bang, T. Benfield, F. Bendtsen et al. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2014. – Vol. 12. – P. 320-326.
163. The role of high fat diet in the development of complications of chronic pancreatitis / M. Castiñeira-Alvariño, B. Lindkvist, M. Luaces-Regueira et al. // *Clinical Nutrition*. – 2013. – Vol. 32. – P. 830–836.
164. The Seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: clinical significance of smoking habit in Japanese patients / M. Hirota, T. Shimosegawa, A. Masamune et al. // *International journal of pancreatology*. – 2014. – Vol. 14. – P. 460-496.
165. The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan / M. Hirota, T. Shimosegawa, A. Masamune et al. // *Pancreatology*. – 2012. –Vol. 12. – P. 79–84.
166. The use of nasojejunal nutrition in patients with chronic pancreatitis / J.R. Skipworth, D.A. Raptis, S. Wijesuriya et al. // *Journal of the pancreas*. – 2011. –Vol. 12. – P. 574–580.

167. Thomas, T. Systematic review of diet in the pathogenesis of acute pancreatitis: a tale of too much or too little? / T. Thomas, L. Mah, S.G. Barreto // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 18 (5) - P. 310–315.
168. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilization in chronic pancreatitis: a prospective cohort study / D.K. Mullady, D. Yadav, S.T. Amann et al. // *Gut*. – 2011. – Vol. 60. – P. 77-84.
169. Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients / K.W. Loh, M.R. Vriens, A. Gerritsen et al. // *The Netherlands Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 70. – P. 365–69.
170. United European Gastroenterology evidencebased guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / M.J. Lohr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl et al // *United European Gastroenterology Journal*. – 2017. - Vol. 5. – P. 153–199.
171. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis / H. Witt, S. Beer, J. Rosendahl et al. // *Nature Genetics*. – 2013. -Vol. 45. – P. 1216-1220.
172. Vitamin D and its relationship with obesity and muscle / C. Cipriani, J. Pepe, S. Piemonte et al. // *International Journal of Endocrinology*. - 2014. - Vol. 2014. – P. 841248.
173. Vitamin E intake, alphatocopherol status, and pancreatic cancer in a cohort of male smokers / R.Z. Stolzenberg-Solomon, S. Sheffler-Collins, S. Weinstein et al. // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol. 89. – P. 584–591.
174. Whitcomb, D.C. Genetic aspects of pancreatitis / D.C. Whitcomb // *Annual Review of Medicine*. – 2010. – Vol. 61. – P. 413–424.
175. WHO Global status report on alcohol and health 2014 [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_2014/en/ (дата обращения: 18.12.2018).
176. Yadav, D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / D. Yadav, A.B. Lowenfels // *Gastroenterology*. – 2013. - Vol 144 (6). – P. 1252–1261.
177. Yadav, D. The role of alcohol and smoking in pancreatitis / D. Yadav, D.C. Whitcomb // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2010. – Vol. 7. – P. 131-145.
178. Zinc status in chronic pancreatitis and its relationship with exocrine and endocrine insufficiency // B.N. Girish, G. Rajesh, K. Vaidyanathan et al. // *Journal of the pancreas*. - 2009. - Vol. 10. - P. 651-656.