

На правах рукописи

Гаврилина Наталия Сергеевна

**Трофологическая недостаточность у больных хроническим панкреатитом
и способы ее коррекции**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ильченко Людмила Юрьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Дубцова Елена Анатольевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отделение патологии поджелудочной железы и желчных путей, заведующий отделением

доктор медицинских наук, профессор

Белоусова Елена Александровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», отделение гастроэнтерологии, руководитель отделения; кафедра гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Защита состоится «_____» _____ 2021 г. в 14-00 часов на заседании Диссертационного совета Д208.072.01 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, улица Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова по адресу: 117997, г. Москва, улица Островитянова, д. 1; на сайте <http://rsmu.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 20____ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Александр Сергеевич Духанин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Маев И.В., 2010).

Актуальность изучения ХП определяется ростом заболеваемости у лиц трудоспособного населения, в том числе среди детей и подростков. По данным 2014 г., распространенность ХП составила 120-143/100000 населения (Lévy P., 2014). За последние тридцать лет отмечено увеличение больных более чем в 2 раза (Маев И.В., 2010), что связано с ростом количества употребления алкоголя. 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/человека) (Peng J.K. et al., 2017).

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 (Lohr M.J. et al., 2017). По мнению экспертов, главным фактором развития ТН у больных ХП является экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭН ПЖ). Распространенность пониженной массы тела у больных ХП составляет от 8-49% (Duggan S.N. et al., 2015).

Риск развития ТН наблюдается у 20-50% всех госпитализированных пациентов, что негативно отражается на сроках госпитализации (Alsamarrai A. et al., 2014), росту осложнений, снижении качества жизни пациентов (КЖ) и инвалидизации, что ухудшает прогноз и выживаемость (Braganza J.M. et al., 2011). 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. Двдцатилетняя выживаемость составляет всего 45% (Ake A., 2011).

Значительное количество исследований посвящены выживаемости при остром панкреатите, что и обуславливает актуальность 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, включая витамины, макро- и микроэлементы противоречивы. В связи с вышеизложенным,

комплексный подход к изучению трофологической недостаточности и способов ее коррекции у больных хроническим панкреатитом различной этиологии 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.

Предложены 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 являются неудовлетворительными. Табакокурение, хроническая алкогольная интоксикация, анемия - независимые предикторы трофологической недостаточности.
3. Выделены клинические варианты трофологического статуса у пациентов с хроническим панкреатитом: неизменный 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, хронические заболевания печени и холецистолитиаз являются неблагоприятными прогностическими факторами, влияющими на продолжительность жизни.

Степень достоверности

Достоверность, полученных в ходе работы данных, определяется достаточным числом исследований и сроком наблюдений, комплексным подходом к проведению исследований, выполненным с использованием современных методов, статистической обработкой полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции «Общие задачи и общие цели для достижения прогресса в клинической практике» (8.02.2012 г., Москва); на

VIII Национальном конгрессе терапевтов (20.11.2013 – 22.11.2013 г., Москва); на XXII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (6.04.2015 – 10.04.2015 г., Москва); на Межрегиональной научно-практической конференции (3.10.2017 г., Москва); на VII Международной (XII Всероссийской) практической медицинской конференции студентов и молодых учёных - Гаазовские чтения: «Спешите делать добро...» (Диплом I степени за участие в постерной сессии, 2.12.2017 г., Москва); на 45-ой научной сессии ЦНИИГ «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога» (28.02.2019 – 01.03.2019); на 46-й научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Генетика в гастроэнтерологии: возможности и перспективы» (27.02.2020 – 28.02.2020). Апробация работы проведена на кафедре госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 12.04.2019г.

Личный вклад автора

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Соответствие содержания диссертационной работы специальности 14.01.04 – внутренние болезни, подтверждается целями и задачами, содержанием работы, использованием широкого спектра клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, апробацией работы на терапевтических конференциях, симпозиумах и конгрессах, ее научной новизной и практической значимостью.

Реализация и внедрение полученных результатов 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 используются в учебном процессе, отражены в учебно-методическом пособии по диагностике и лечению хронического панкреатита и трофологической недостаточности для студентов 5-6 курсов лечебного факультета. Выводы введены в лекционный материал по теме «Хронический панкреатит», в план семинарских занятий со студентами, врачами-интернами, клиническими ординаторами на кафедре.

Публикации

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.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данное исследование проводилось в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, являющимся клинической базой кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

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

Проведено открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование. Работа проводилась в два этапа: 1 этап – лечение в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ (2-2,5 нед.), 2 этап – амбулаторный в консультативно-диагностическом отделении больницы (8-8,5 нед.).

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 не включения пациентов в исследование: острые хирургические состояния; онкологические заболевания; наличие оперативных пособий на толстой кишке; заболевания кишечника, сопровождающиеся синдромом нарушенного всасывания; хронические заболевания в стадии декомпенсации; наркомания; вирус иммунодефицита человека; лактация; беременность или неиспользование адекватных мер контрацепции женщинами детородного возраста; отсутствие письменного информированного согласия пациента.

В исследование вошли 137 пациентов: 60 (44%) женщин и 77 (56%) мужчин. Возраст пациентов колебался от 22 до 82 лет, средний возраст составил $52,0 \pm 13,3$ года.

Наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа - у 26 (76,6%) пациентов, гипертоническая болезнь – у 32 (51%), хронические заболевания печени (ХЗП) – у 58 (42%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) – у 9 (14%).

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): 48 (80 %) мужчин и 12 женщин (20%), средний возраст - $46,2 \pm 11,3$ 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.

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. Длительность лечения составила 10 недель.

При физикальном осмотре оценивали антропометрические показатели: рост, вес, окружность плеча (ОкП), толщину кожной складки над трицепсом (КЖСТ), окружность мышц плеча (ОМП) по формуле: $ОМП \text{ (см)} = ОП \text{ (см)} - 0,314 \times КЖСТ \text{ (мм)}$, индекс массы тела (ИМТ).

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

КЖ оценивали по опросникам Short Form-36 (SF-36) и Gastrointestinal Symptom Rating Scale GSRS (русскоязычные версии, рекомендованные Межнациональным центром исследования КЖ (МЦИКЖ) г. Санкт-Петербурга).

Общий анализ крови (ОАК). Выполнялся подсчет форменных элементов крови в единице объема на автоматизированной системе «Celltac MEK-6318K» (Япония) с применением реагентов одноименной фирмы.

Клинический анализ мочи с оценкой физико-химических характеристик выполнялся на анализаторе «Labsystem-M2340» (Финляндия) с применением соответствующих реактивов.

Уровень диастазы мочи определяли на анализаторе «Metrolab 2300» (США).

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

Биохимическое исследование сыворотки крови проводилось на биохимическом анализаторе «Metrolab 2300» (США) с применением соответствующих реактивов.

Исследование активности липазы с помощью энзиматического колориметрического метода и фекальной эластазы–1 (ФЭ-1) с использованием набора для иммуноферментного анализа (ScheVo Biotech, Германия) выполнялось в лабораториях «АрхиМед» и «НАКФФ».

Анализ кала на дисбактериоз осуществлялся в бактериологической лаборатории ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ по стандартным методикам на питательных средах. Для

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

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

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства выполнялось на аппарате "PHILIPS - 2000 Medicine System" (Германия) с применением секторальных датчиков с частотой от 3,5 до 5,0 MHz.

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.

При подозрении на объемные образования ПЖ выполнялась компьютерная томография (КТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием на мультиспиральном томографе Toshiba (Япония).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ Excel 7.0 и Statistica 13.0. 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 был использован корреляционный анализ Спирмена.

Для оценки выживаемости использован метод Каплана-Маера, оценивали критерий Гехана-Уилкоксона (p_{GW}), лог-ранговый критерий (p_{LR}).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Социально-демографическая характеристика пациентов с хроническим панкреатитом

У всех пациентов уточнялось семейное положение: 60 (44%) человека состояли в браке, 33 (24%) были разведены, 20 (14,5%) – вдовцы/вдовы, 17 (12,5%) – холосты, 7 (5%) находились

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

Преобладали лица, имеющие профессиональное образование (среднее – 67 (49%) человек, высшее – 46 (33,5%)); среднее общее образование - 24 (17,5%); $p > 0,05$. Таким образом, уровень образования не влиял на этиологию ХП. При корреляционном анализе выявлена отрицательная взаимосвязь ($r = -0,39$) между уровнем образования и трудозанятостью. Постоянное место работы имели 29,5% ($n = 40$) пациентов; безработные составили 23% ($n = 32$); пенсионеры – 13% ($n = 18$). У 34,5% ($n = 47$) пациентов имелась инвалидность: I группы – у 6, II группы – у 34 и III группы – у 7.

Среди курящих в 4 раза преобладали мужчины (56 (41%) против 14 (10%) женщин; $p = 0,000009$). Получено различие по ИМТ между курящими и некурящими: 24 (L/N - 21,5/27) $\text{кг}/\text{м}^2$ и 23 (L/N - 19/25) $\text{кг}/\text{м}^2$ соответственно; $p = 0,009$.

Ме длительности ХАИ составила 6,5 лет (L/N - 2 года/12,5 лет). Крепкие алкогольные напитки предпочитали 75% пациентов (63% - водка, 12% - коньяк). Ме выпиваемого в сутки алкоголя составила 500 мл (L/N - 350 мл/1000 мл). Установлена отрицательная взаимосвязь между возрастом пациентов и количеством ($r = -0,5$); возрастом и частотой употребления спиртосодержащих напитков ($r = -0,4$). Получена отрицательная взаимосвязь между выраженностью ХАИ и трофологическим статусом (ТС); $r = -0,3$.

Клиническая характеристика пациентов с хроническим панкреатитом

Группы достоверно отличались по половому признаку ($p = 0,0000$). В группе ХАП преобладали мужчины - 48/12 (80% / 20%), в группе – ХОП – женщины - 29/48 (38% / 62%).

Клиническая картина ХП характеризовалась болевым, диспепсическим и астеническим синдромами. На боли в животе жаловались 104 (76%) пациентов (таблица 1).

Таблица 1. Основные жалобы пациентов с хроническим панкреатитом

Жалобы	ХАП, n=71		ХОП, n=77		P	Критерий
	абс.	%	абс.	%		
Боли в животе:	36	60	68	88,3	0,00012 0,0007	χ -квадрат Пирсона
интенсивные	5	8	12	15,5		
умеренные	6	10	19	24,6		
ноющие	25	41	37	48		
Вздутие живота	7	11,6	28	36	0,001	χ -квадрат Пирсона
Диарея	4	6	25	32,5	0,007	χ -квадрат Пирсона
Слабость	43	72	39	50,6	0,012	χ -квадрат Пирсона
Снижение веса	13	21,6	14	18,2	>0,05	χ -квадрат Пирсона

Данные лабораторного и инструментального обследования пациентов с хроническим панкреатитом

При оценке ОАК анемия была диагностирована у 24 (17,5%) пациентов с ХП. При корреляционном анализе выявлена взаимосвязь между уровнем гемоглобина и ОкП ($r=0,3$); ОМП ($r=0,3$); ТС ($r=0,33$); между ИМТ и количеством гемоглобина ($r=0,34$), эритроцитов ($r=0,34$); между уровнем эритроцитов и ТС ($r=0,41$).

Лимфопения обнаружена у 58 (42%) больных. У 69 (50,3 %) пациентов отмечено ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

По результатам копрологического исследования, неоформленный стул наблюдался у 99 (72%) пациентов ($p>0,05$). 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%); $p>0,05$.

Различие биохимических показателей в исследуемых группах представлено в таблице 2.

Таблица 2. Основные биохимические показатели крови у пациентов с хроническим панкреатитом (Ме, L/H)

Показатели, референсные значения	ХАП (n=60)	ХОП (n=77)	p*
Аспаратаминотрансфераза (АСТ, 5-34 Ед/л)	75 (25/170)	23 (17/35)	0,000004
Аланинаминотрансфераза (АЛТ, 0-42 Ед/л)	48,5 (22/83)	24 (20/31)	0,001
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП, 11-61 Ед/л)	148,5 (56/438)	38 (22/74)	0,000000
С-реактивный белок (СРБ, 0-5 мг/л)	13,3 (4,8/39)	7 (4,8/15,3)	0,19
Билирубин общий (0-20,5 мкмоль/л)	16,3 (9,6/41,7)	11 (8/17)	0,007
Билирубин конъюгированный (0-5 мкмоль/л)	5,17 (3/16,8)	3 (2,3/5)	0,0004
Амилаза (25-115 Ед/л)	98 (55/239)	115 (62/163)	0,81
Липаза (13-45 Ед/л)	41,5 (29/84)	35,7 (25/49)	0,005
Глюкоза (3,3-5,5 ммоль)	6,1 (5,1/7,7)	5,8 (5,2/7)	0,53
Гликированный гемоглобин (до 6,1%)	6,9 (6,45/8,85)	6,1 (5,7/6,7)	0,016

Примечания: ХАП – хронический алкогольный панкреатит; ХОП – хронический обструктивный панкреатит; L/H – нижний (25%) и верхний (75%) квартили; *- критерий Манна-Уитни.

У больных ХП выявлены положительные взаимосвязи: между уровнем холестерина и ОкП ($r=0,32$); ИМТ ($r=0,36$); ТС ($r=0,31$); между уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ИМТ ($r=0,32$); ТС ($r=0,32$); между липопротеидами очень низкой плотности (ЛПОНП) и ТС ($r=0,37$); ОкП ($r=0,31$); между триглицеридами и ИМТ ($r=0,38$); ОкП ($r=0,43$); ОМП ($r=0,36$).

Диастазурия обнаружена у 61 (44,5%). Из них: у 32 больных с ХАП и у 29 - с ХОП. Отмечено различие Ме диастазы 1130 МЕ/л (L/H - 327 МЕ/л/1863,5 МЕ/л) и 526 МЕ/л (L/H - 260 МЕ/л/1204 МЕ/л) у пациентов с ХАП и ХОП соответственно; $p=0,02$.

СИБР в толстой кишке выявлен у 82 (60%) пациента. Наиболее часто определялось *Escherichia coli* гемолитическая, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli* лактозонегативная. По данным водородного дыхательного теста с нагрузочной пробой СИБР выявлен у 81 (59%) пациента, $p>0,05$.

По данным УЗИ, конкременты в желчном пузыре (ЖП) визуализировались у 17 (12%) пациентов с ХОП, билиарный сладж - у 20 (14,5%), увеличение размеров головки ПЖ - у 55 (40%): у 33 - с ХАП и у 22 - с ХОП ($p=0,002$). Дилатация главного панкреатического протока (ГПП) отмечена у 14 (10%) больных, конкременты в ГПП – у 5 (3,6%), кисты ПЖ - у 13 (9%), кальцинаты ПЖ - у 18 (13%).

КТ брюшной полости с контрастированием выполнено 35 (23,6%) пациентам: у 14 - патологии не выявлено, кальцифицирующий ХП - у 8, кисты ПЖ – у 10, сочетание кист ПЖ и кальцинатов – у 3.

На основании проведенного обследования определяли стадию ХП (M. Buchler, 2009): стадия А - у 63 (45%) пациентов (ХАП/ХОП - 28/35), стадия В – у 14 (10%, ХАП/ХОП - 6/8), стадия С1 – 19 (13 %, ХАП/ХОП – 7/12), С2 – 33 (24%, ХАП/ХОП - 13/20), С3 – у 11 (8%, ХАП/ХОП - 9/2). Таким образом, больные с ХП со сниженной эндокринной и экзокринной функцией ПЖ составили 45% (63/137).

Определение трофологической недостаточности у больных хроническим панкреатитом

Ме ИМТ составила 24 кг/м² (L/H - 20,4 кг/м²/26 кг/м²); $p>0,05$ (таблица 3).

Таблица 3. Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по индексу массы

Значение ИМТ	ХАП, n=60	ХОП, n=77
Норма (ИМТ 19-25 кг/м ²)	38 (63%)	38 (50%)
Повышенное питание (ИМТ - 25-30 кг/м ²)	6 (10%)	15 (20%)
Легкая ТН (ИМТ 17,5-19 кг/м ²)	8 (13%)	8 (10%)
Средняя ТН (ИМТ - 15,5-17,5 кг/м ²)	2 (4%)	3 (4%)
Тяжелая ТН ($\leq 15,5$ кг/м ²)	-	1 (1%)
Ожирение 1 ст. (ИМТ - 30-35 кг/м ²)	6 (10%)	4 (5%)
Ожирение 2 ст. (ИМТ - 35-40 кг/м ²)	-	7 (9%)
Ожирение 3 ст. (ИМТ ≥ 40 кг/м ²)	-	1 (1%)

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ХАП – хронический алкогольный панкреатит; ХОП – хронический обструктивный панкреатит; ТН – трофологическая недостаточность.

При помощи сантиметровой ленты измеряли ОкП на уровне бицепса. Ме ОкП составила 25 см (L/H - 24 см/26 см); $p > 0,05$. По толщине КЖСТ ХАП и ХОП существенно отличались ($p = 0,000011$). Ме КЖСТ в группе ХАП составила 10 мм (L/H - 10 мм/12 мм), в группе ХОП – 12 мм (L/H - 10 мм/13 мм). По ОМП различия в группах не выявлены.

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

У 47 (34,3%) пациентов отмечена гипоальбуминемия: тяжелой степени (0 баллов) - у 6 (4%) больных, средней степени (1 балл) - у 18 (13%), легкой степени (2 балла) – у 23 (16%).

Таким образом, ТН отсутствовала у 12 (9%) пациентов. 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: в группе ХАП составила 17 баллов (L/H - 15 баллов/19 баллов), в группе ХОП – 18 баллов (L/H - 16 баллов/19 баллов); $p = 0,017$.

На основании проведенного обследования выделены основные клинические варианты ТС ХП: ХП с неизменным ТС- эйтрофия ($n=7$; 5%); ХП с избыточной массой тела / ожирением ($n=5$; 3%); ХП с ТН ($n=83$; 60%); ХП с сочетанием ТН и ожирения / избыточной массы тела ($n=42$; 30%).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Нами проведена сравнительная оценка эффективности двух схем терапии. Длительность лечения - 10 недель. Первая схема – комбинированная терапия ферментными препаратами (панкреатин 10500 ЕД/сут) и сипинговое питание (Эншур2 200 мл/сут). Вторая схема – ВД ФЗТ (панкреатин 120000 ЕД/сут.) при сохранении сбалансированного по жирам питания (схема 1).

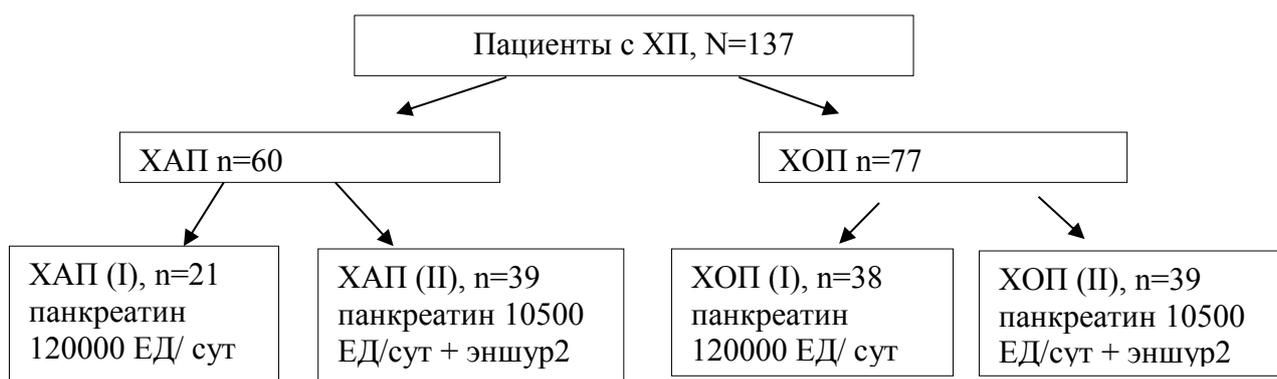


Схема 1. Схема клинического исследования

Примечания: ХП – хронический панкреатит, ХАП – хронический алкогольный панкреатит, ХОП – хронический обструктивный панкреатит

Динамика клинического состояния больных хроническим панкреатитом

У большей части больных, получавших комбинированное питание, установлен ХП стадии А по М. Buchler ($n=46$; 33,5%). Пациенты с ХП стадии С ($n=37$, 27%) преобладали в группах, получавших ВД ФЗТ.

У пациентов с ХАП болевой синдром купировался быстрее ($p=0,02$): в группе ХАП - в течение 2,5 суток, а у пациентов с ХОП в течении 4 суток. Астенический синдром сохранялся наиболее длительно – Ме 14 сут (L/H - 11/20 сут); полностью регрессировал лишь на амбулаторном этапе. Диспепсические явления (тошнота и рвота) были купированы в течение первых трех суток терапии.

Пациенты обеих групп отмечали изменение консистенции стула, что подтверждено копрологическим исследованием ($p=0,00008$): оформленный стул отмечен у 91 (71%) пациента.

Динамика лабораторных показателей у пациентов с хроническим панкреатитом

На фоне проводимой терапии ХАП и отказа от приема алкоголя в группе больных ХАП отмечено снижение активности ферментов: АЛТ с 52 Ед/л до 42 Ед/л; $p=0,007$; АСТ - с 77,5 Ед/л до 57 Ед/л; $p=0,000$ и ГГТП - с 163 Ед/л до 151 Ед/л; $p=0,02$.

Амилаземия к выписке из стационара сохранялась у 19 (14%) пациентов (против 36 (26%)), положительная динамика отмечена у пациентов с ХАП, получавших комбинированную терапию. Также получено снижение активности липазы: при поступлении в стационар повышенная активность липазы выявлялась у 45 (34%) больных, к выписке – у 23 (16%); $p=0,02$. А диастазурия сохранялась лишь у 11 (8%) пациентов из 60 (44%).

Во всех группах отмечено улучшение экзокринной функции ПЖ Уровень ФЭ-1 увеличился во всех группах ($p=0,000004$). Пациенты с тяжелой ЭН ПЖ получали ВД ФЗТ (ХАП (I) и ХОП (I)) с положительным эффектом. На фоне лечения ЭН ПЖ (по данным ФЭ-1) легкой степени сохранялась у 10 (7%) пациентов (против 24 - до терапии), а ЭН ПЖ тяжелой степени - у 12 (9%) пациентов (против 23 - до терапии). Динамика ФЭ-1 по группам отражена на рисунке 1.

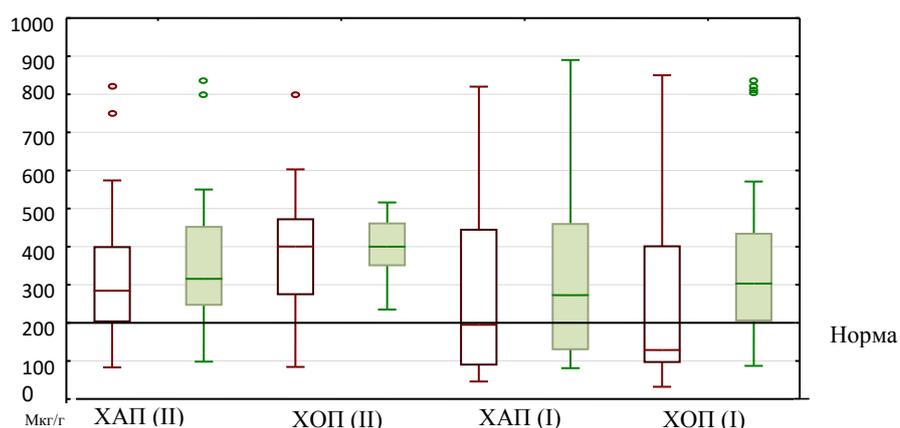


Рисунок 1. Динамика фекальной эластазы-1 на фоне лечения у пациентов с хроническим панкреатитом

Примечания: ХАП – хронический алкогольный панкреатит, ХОП – хронический обструктивный панкреатит, белым цветом отмечены значения до лечения, серым цветом – значения после лечения, ° - выбросы. I – высокодозовая ферментозаместительная терапии, II – комбинированная терапия

СИБР в тонкой кишке по результатам водородного теста регистрировался у 22 (16%) пациентов ($p>0,05$). При повторном бактериологическом анализе фекалий лишь у 4 пациентов сохранялся повышенный рост *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli hemolitica*.

Динамика показателей трофологической недостаточности

Жалобы на снижение массы тела в течение последних двух месяцев до госпитализации предъявляли 27 (18%) пациентов с ХАП и ХОП. ИМТ не изменился на фоне проведенной терапии за период исследования.

На фоне лечения во всех четырех группах, за исключением мужчин из группы ХОП (I), ОМП различалась до и после лечения. Пациенты данной группы характеризовались более старшим возрастом и выраженной ЭН ПЖ. Таким образом, определение ОМП можно использовать в качестве раннего антропометрического критерия для оценки динамики ТН.

Из применяемых критериев ТС на фоне лечения последовательно изменялись значения лимфоцитов, альбумина 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 ($p=0,00000$). Количество пациентов с гипоальбуминемией уменьшилось в 2 раза: с 69 (50%) до 27 (20%), $p=0,00007$ (рисунок 2).

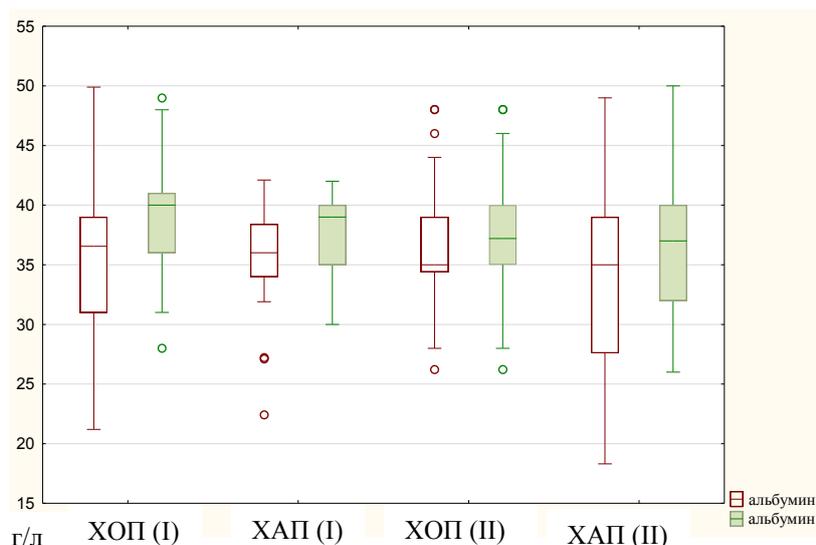


Рисунок 2. Динамика уровня альбумина у пациентов с хроническим панкреатитом различной этиологии на фоне назначения различных схем терапии

Примечание: ХАП – хронический алкогольный панкреатит, ХОП – хронический обструктивный панкреатит, белым цветом отмечены значения до лечения, серым цветом – значения после лечения, ° - выбросы. I – высокодозовая ферментозаместительная терапии, II – комбинированная терапия

На фоне применяемых схем лечения во всех группах ХП получена положительная динамика ТС (рисунок 3).

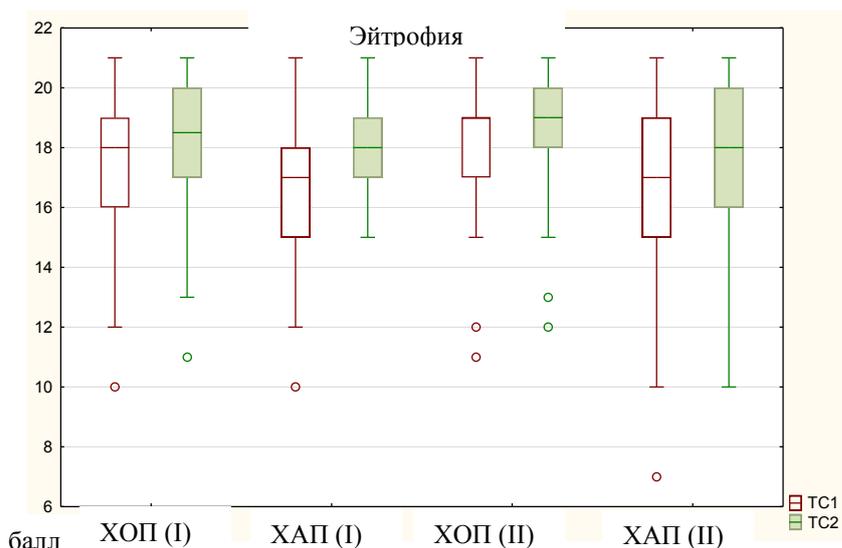


Рисунок 3. Динамика трофологического статуса у пациентов с хроническим панкреатитом на фоне различных схем лечения

Примечания: ХАП – хронический алкогольный панкреатит, ХОП – хронический обструктивный панкреатит, белым цветом отмечены значения до лечения, серым цветом – значения после лечения, ° - выбросы. I – высокодозовая ферментозаместительная терапии, II – комбинированная терапия

Наиболее истощенные пациенты находились в группе ХАП. Через 10 недель терапии ТН средней степени выявлялась у 10 (8%) пациентов, а легкой степени – у 112 (81%). У 15 (11%) больных ТС соответствовал нормальным значениям. У пациентов с ХАП наиболее эффективной схемой коррекции ТН оказалась комбинированная терапия, у пациентов с ХОП – ВД ФЗТ (таблица 4).

Таблица 4. Трофологическая недостаточность у пациентов с хроническим панкреатитом (n, %)

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)	1 (1)	4 (3)	5 (3,5)	3 (2)	5 (3,5)	4 (3)	4 (3)
ТН легкой степени	15 (11)	20 (14)	26 (19)	30 (22)	31 (22)	29 (21)	33 (24)	33 (24)
ТН средней степени	5 (3,5)	-	8 (6)	4 (3)	4 (3)	4 (3)	2 (1)	2 (1)
ТН тяжелой степени	-	-	1 (1)	-	-	-	-	-

Примечания: ТН – трофологическая недостаточность, ХАП – хронический алкогольный панкреатит, ХОП – хронический обструктивный панкреатит. I – высокодозовая ферментозаместительная терапии, II – комбинированная терапия

Качество жизни пациентов с хроническим панкреатитом

Для оценки КЖ применяли опросники SF – 36 (версия Межнародного центра исследования качества жизни (МЦИКЖ), г. Санкт-Петербург) и GSRS (версия МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург).

При анализе КЖ с помощью SF-36 были выявлены различия по следующим шкалам:

- по шкале «Общая активность». Наиболее активными в повседневной деятельности были пациенты с ХАП, получавшие ВД ФЗТ. Данные различия обусловлены степенью выраженности ЭН ПЖ. В группе ХОП преобладали пациенты с более тяжелой степенью ЭН ПЖ по уровню Ме ФЭ-1 (128,5 мкг/г против 190 мкг/г), были старше (Ме возраста ХАП – 48 лет, Ме возраста ХОП – 58 лет). Выявлена положительная корреляция между общей активностью и психическим здоровьем ($r=0,67$).
- по шкале боли: у пациентов с ХАП болевой синдром был менее выраженным в сравнении с группой ХОП ($p=0,01$). 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).
- по шкале «Психическое здоровье». Наиболее низкие показатели отмечены у пациентов с ХОП, что связано с возрастом, наличием коморбидной патологии.

На 67-70 сутки пациенты повторно заполняли опросник SF-36. На фоне проведенного лечения отмечены изменения по следующим шкалам:

- по шкале «Физическое функционирование». Во всех группах, за исключением пациентов с ХОП (I), отмечено повышение толерантности к физическим нагрузкам. Данная группа менее эффективно ответила на лечение, поскольку в ней преобладали пациенты с ХП стадия С.
- по шкале «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;
- по шкале боли. У всех пациентов отмечено снижение выраженности болевого синдрома ($p<0,05$);
- по шкале «Общее здоровье». На фоне терапии лишь пациенты с ХП, получавшие сипинговое питание, отметили улучшение общего здоровья. Нормализация пищевого рациона и отказ от приема алкоголя явились дополнительными факторами положительного влияния на этот показатель;
- по шкале «Общая активность». Получено повышение общей активности у пациентов с ХАП, получавших комбинированную терапию;
- по шкалам «Социальное функционирование» и «Психическое функционирование» во всех группах отмечена положительная динамика ($p<0,05$).

Для оценки влияния терапии на клинические проявления ХП использовали опросник Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS, версия МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург). По шкалам, включающим абдоминальную боль (Ме баллов - 5 (L/H - 3/7)), изжога (Ме баллов – 5 (L/H - 3/8)), диарею (Ме баллов – 6 (L/H - 4/10)), диспепсические проявления (Ме баллов – 10 (L/H -

7/16)), запоры (Ме баллов - 6 (L/H - 3/8)) и по суммарному баллу (Ме баллов – 42 (L/H - 32/53)) группы ХАП и ХОП не различались. На фоне терапии получено снижение интенсивности (в балльной системе) абдоминальной боли, уменьшение частоты изжоги, проявлений диспепсического синдрома у всех пациентов с ХП.

Выживаемость пациентов с хроническим панкреатитом

В анализируемую группу вошло 124 из 137 пациентов. Полнота наблюдений составила 90,5%. За 10 лет умерло 36 (29%) человек: 20 (55%) - с ХАП и 16 (45%) - с ХОП. 10-летняя выживаемость больных с ХП составила 71%, а Ме продолжительности жизни – 79 (L/H - 54/98,5) мес.; $p > 0,05$. Основные причины смерти: алкогольная болезнь печени – у 16 (44%) пациентов, панкреонекроз – у 6 (16%), рак ПЖ – у 6 (16%), пневмония – у 2 (5%), рак легкого – у 1 (2%). В одном случае обнаружен карциноид. Причины смерти 5 пациентов не известны.

Анализ выживаемости показал отсутствие преобладающего влияния этиологических факторов (алкоголь, ЖКБ) на продолжительность жизни.

Смертность среди мужчин была выше ($p=0,04$) и составила 53%, в группе женщин – 18%. Ме продолжительности жизни женщин – 81 мес. (L/H - 64/99), а мужчин – 78 (36/98) мес. ($p > 0,05$). Этиологические факторы ХП в этих группах различались ($p=0,00007$). Расхождение кривых продолжительности жизни представлено на рисунке 4.

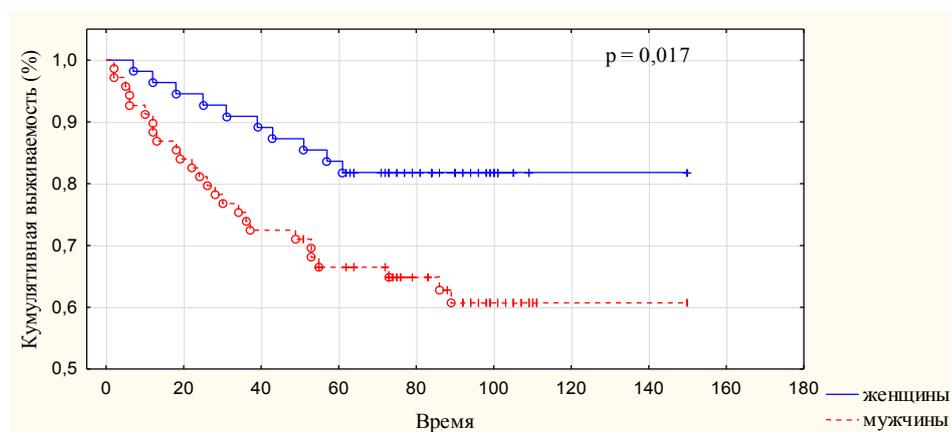


Рисунок 4. Кривые продолжительности жизни у мужчин и женщин с хроническим панкреатитом

В группе ХОП наиболее неблагоприятными в отношении прогноза жизни оказался холецистолитиаз: пятилетняя выживаемость составила 55% ($p=0,049$). Наиболее благоприятным прогнозом отличалась группа, включавшая пациентов с хроническим некалькулезным холециститом и с функциональными нарушениями ЖП. Десятилетняя выживаемость у пациентов с функциональными нарушениями ЖП составила 95%, у пациентов с холецистэктомией – 73%, у пациентов с холецистолитиазом – 55%.

Среди умерших пациентов с ХП отсутствие болевого синдрома отмечалось в 2 раза чаще ($p=0,025$). Выявлено различие продолжительности жизни в зависимости от наличия болевого

абдоминального синдрома ($p_{gw} = 0,005$, $p_{lg} = 0,007$). Безболевое течение ХП чаще встречалось у пациентов мужского пола (72%, $p=0,03$) с ХАП (78%, $p=0,00012$).

Наличие жалоб у пациентов на похудение и потерю веса (более 2 кг за месяц перед госпитализацией) различалось по группам: $p_{GW} = 0,029$, $p_{LR} = 0,034$. Летальность среди больных с потерей веса была выше: у 11 из 24 человек с жалобами на снижение веса имел место летальный исход ($p=0,04$), (рисунок 5).

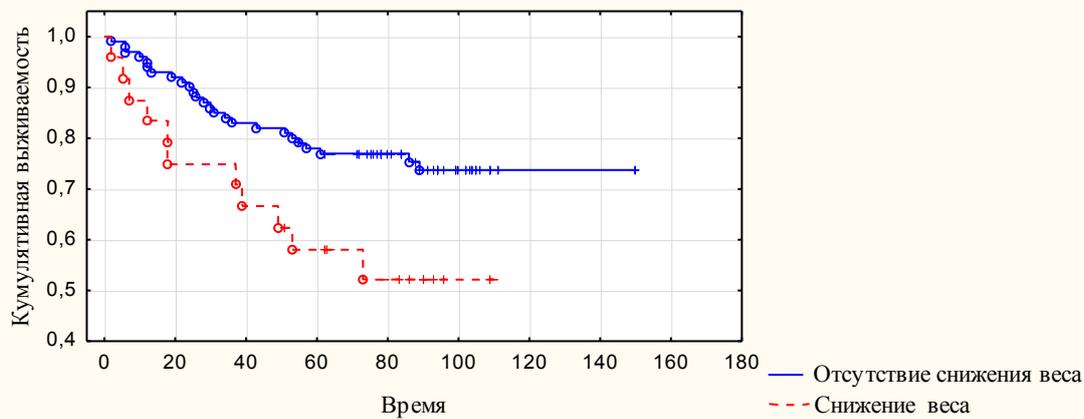


Рисунок 5. Продолжительность жизни пациентов, имевших потерю веса

Данная группа характеризовалась развитием синдрома ТН ($p=0,00003$) и достоверно различалась по ИМТ ($p=0,0000$); антропометрическим показателям - ОкП ($p=0,0000$), КЖСТ ($p=0,007$), ОМП ($p=0,0002$), суммарному баллу по ТС ($p=0,0035$); содержанию гемоглобина ($p=0,0062$), уровню гипопропротеинемии ($p=0,001$).

У пациентов с гипербилирубинемией в первые 3 года наблюдения выживаемость составила 60% (за 36 мес скончалось 23 пациента; $p_{GW}=0,008$; $p_{LR}=0,01$). В 3 раза чаще гипербилирубинемия регистрировалась у пациентов с ХАП ($p=0,002$). Кривые выживаемости представлены на рисунке 6.

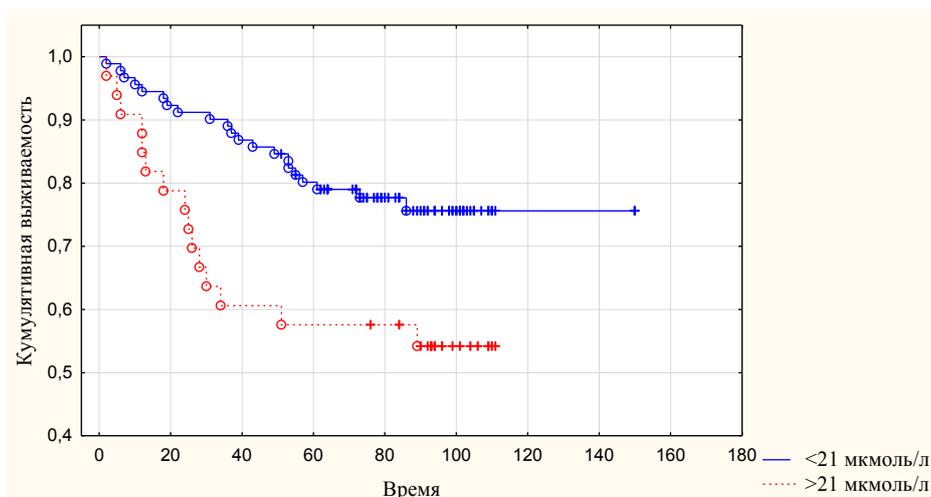


Рисунок 6. Выживаемость пациентов с хроническим панкреатитом с различным уровнем билирубина

Кроме того, установлена зависимость между выживаемостью и гипопроотеинемией. Так у 50% умерших наблюдалась гипопроотеинемия ($p=0,006$). Четырехлетняя выживаемость составила 50% ($p_{GW} = 0,00784$; $p_{LR} = 0,01$). В этой группе уменьшение ОжП регистрировалось в 3 раза чаще ($p=0,03$), снижение КЖСТ - в 2 раза чаще ($p=0,027$). Кумулятивная выживаемость пациентов с гипопроотеинемией представлена на рисунке 7.

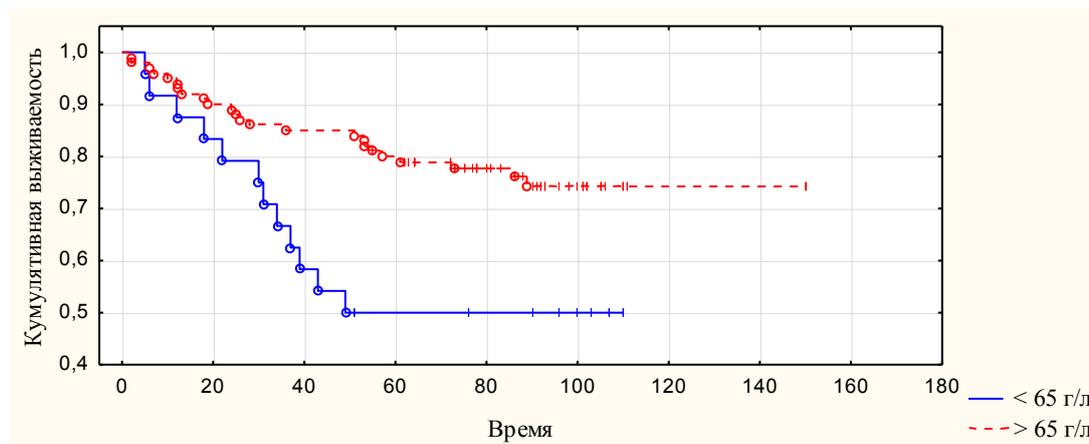


Рисунок 7. Кумулятивная выживаемость больных с хроническим панкреатитом в зависимости от уровня общего белка

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

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 клинико-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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шустова (Гаврилина), Н.С. Характеристика пациентов с хроническим панкреатитом / Н.С. Шустова, С.Д. Косюра, Л.Ю. Ильченко и др. // Сборник материалов V национального конгресса терапевтов. - 2010. – С. 131-132.

2. Шустова (Гаврилина), Н.С. Оценка состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с хроническим панкреатитом / Н.С. Шустова, Г.А. Боглаева, И.Г. Федоров И.Г. и др. // IV Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы гастроэнтерологии». Василенковские чтения. – 2010. – С. 105.

3. Шустова (Гаврилина), Н.С. Оценка трофологической недостаточности у пациентов с хроническим панкреатитом / Н.С. Шустова, Г.А. Седова, И.Г. Федоров и др. // 14-ый конгресс с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание» - 2011. - С. 60.

4. Шустова (Гаврилина), Н.С. Влияние высоких доз микрокапсулированных ферментных препаратов на динамику активности липазы и эластазы у пациентов с хроническим панкреатитом (предварительное сообщение) / Н.С. Шустова, Г.А. Седова, И.Г. Федоров и др. // Материалы 13-ого Международного Славяно-Балтийского научного медицинского форума. – 2011. – № 2-3. – М 81.
5. Шустова (Гаврилина), Н.С. Синдром избыточного бактериального роста при хроническом панкреатите / Н.С. Шустова, Г.А. Седова, И.Г. Федоров и др. // 17-ая Российская Гастронеделя. – 2011– С 72.
6. Шустова (Гаврилина), Н.С. Современные представления о классификации хронического панкреатита / Н.С. Шустова, Г.А. Седова, И.Г. Федоров и др. // Сборник научных работ кафедры госпитальная терапия № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. - С. 65-70.
7. Гаврилина, Н.С. Опыт применения сочетанной терапии в коррекции трофологической недостаточности у больных в гастроэнтерологическом отделении / Н.С. Гаврилина, Г.А. Седова, И.Г. Федоров и др. // XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса. Москва. - 2012 г. - С. 57-58.
8. Гаврилина, Н.С. Характеристика пациентов с хроническим обструктивным панкреатитом / Н.С. Гаврилина, Г.А. Седова, С.Д. Косюра и др. // Материалы 14-ого Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2012» - 2012 г., М 16.
9. Гаврилина, Н.С. Оценка трофологической недостаточности у больных хроническим алкогольным панкреатитом / Н.С. Гаврилина, С.Д. Косюра, И.Г. Федоров и др. // Мат. 18 Российской гастроэнтерологической недели в РЖГГК. – 2012. –№ 5. – Т. 12. – Прилож. № 40. – С. 61.
10. Гаврилина, Н.С. Коррекция экзокринной недостаточности у больных с хроническим панкреатитом / Н.С. Гаврилина, Г.А. Седова, С.Д. Косюра и др. // XXXIX сессии ЦНИИГ "Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологии", Москва, 5-6 марта 2013 г. Сб. тезисов XXXIX сессии ЦНИИГ - 2013. - С. 87.
11. Шустова (Гаврилина), Н.С. Особенности ведения пациентов, оперированных на поджелудочной железе / Н.С. Шустова, О.А. Рагозина, С.Д. Косюра и др. // Материалы 40-ой научной сессии «Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии». – 2014. – № 1. – С. 102.
12. Гаврилина, Н.С. Коррекция синдрома избыточного бактериального роста у больных с хроническим панкреатитом / Н.С. Гаврилина, Седова Г.А., Косюра С.Д. и др. // Материалы 40-ой научной сессии «Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии». – 5-6 марта 2014. – № 1. – С. 173.

13. Гаврилина, Н.С. Оценка клинической эффективности препарата Закофальк в комплексной терапии больных хроническим панкреатитом с синдромом избыточного бактериального роста / Г.Г. Тотолян, Н.С. Гаврилина, И.Г. Федоров и др. // **Лечебное дело**. – 2014. – № 4. – С. 36-40.
14. Гаврилина, Н.С. Аутоиммунный панкреатит / Н.С. Гаврилина, Г.А. Седова, С.Д. Косюра и др. // **Архивъ внутренней медицины**. - 2014. - № 3 (17). - С. 22-27.
15. Гаврилина, Н.С. Трофологическая недостаточность и ее коррекция у пациентов с хроническим панкреатитом / Н.С. Гаврилина, Г.А. Седова, С.Д. Косюра // **Лечебное дело**. – 2015. – № 1. – С. 122-127.
16. Гаврилина, Н.С. Склерозирующий холангит у больной аутоиммунным панкреатитом / Н.С. Гаврилина, Г.А. Седова, С.Д. Косюра и др. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. - 2015. – Т. 119. – № 7 – С. 78-84.
17. Гаврилина, Н.С. Сочетание ожирения и трофологической недостаточности у пациента с хроническим алкогольным панкреатитом (клинический случай) / Н.С. Гаврилина, Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г. и др. // **Архивъ внутренней медицины**. – 2018. – Т. 8 (6). – С. 475-479.
18. Гаврилина, Н.С. Коррекция трофологической недостаточности у больных хроническим панкреатитом / Н.С. Гаврилина, Л.Ю. Ильченко, Г.А. Седова и др. // **Архивъ внутренней медицины**. – 2019. – Т. 9 (1). – С. 70-80.
19. Гаврилина, Н.С. Трофологическая недостаточность и ее коррекция у больных хроническим панкреатитом / Н.С. Гаврилина, Л.Ю. Ильченко, Г.А. Седова и др. // 45-я научная сессия ЦНИИГ «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога» - 2019. - С. 12-13.
20. Гаврилина, Н.С. Клинические варианты трофологического статуса у пациентов с хроническим панкреатитом / Л.Ю. Ильченко, Н.С. Гаврилина, И.Г. Никитин // **Альманах клинической медицины**. – 2019. – Т. 47(6). – С.: 518-524.
21. Гаврилина, Н.С. Хронический панкреатит: клинические варианты трофологического статуса / Н.С. Гаврилина, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров и др. // Материалы к 46-й научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Генетика в гастроэнтерологии: возможности и перспективы». – 2020. – С. 14.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АЛТ - аланинаминотрансфераза

ВД ФЗТ - высокодозовая ферментозаместительная терапия

ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза

ГПП – главный панкреатический проток

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖП – желчный пузырь

ИМТ - индекс массы тела

КЖ – качество жизни

КЖСТ - толщина кожной складки над трицепсом

КТ – компьютерная томография

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МЦИКЖ – межнациональный центр исследования качества жизни

ОАК - общий анализ крови

ОкП – окружность плеча

ОМП – окружность мышц плеча

ПАС – постинтоксикационный алкогольный синдром

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СБР – С-реактивный белок

ТН – трофологическая недостаточность

ТС - трофологический статус

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЭ-1 - фекальная эластаза-1

ХАИ - хроническая алкогольная интоксикация

ХАП – хронический алкогольный панкреатит

ХЗП – хронические заболевания печени

ХОП – хронический обструктивный панкреатит

ХП – хронический панкреатит

ЭН ПЖ - экзокринная недостаточность поджелудочной железы

GSRS - Gastrointestinal Symptom Rating Scale

L/H – нижний / верхний квартили (Low/High)

Me – медиана

rgw– критерий Гехана-Уилкоксона

PLR - лог-ранговый критерий

SF-36 - Short Form-36