

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»**

МАХИНЬКО АННА НИКОЛАЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТАПНОГО ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ**

3.1.33 – Восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук

А. С. Кайсинова

Пятигорск, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Обзор литературы: немедикаментозные технологии в общем комплексе этапного восстановительного лечения больных хроническим панкреатитом	13
1.1. Обоснование к применению лечебных физических факторов при хроническом панкреатите	13
1.2. Применение лечебных физических факторов при хронических неинфекционных заболеваниях в фазе обострения	27
1.3. Санаторно-курортное лечение больных хроническим панкреатитом	30
1.4. Оценка качества жизни больных хроническим панкреатитом	34
1.5. Оценка результатов лечебно-восстановительных технологий при хроническом панкреатите	36
2. Глава 2. Материалы и методы исследования	40
2.1. Дизайн исследования	40
2.2. Методы исследования	43
2.3. Методы лечения	47
2.4. Критерии эффективности лечебно-восстановительных технологий на стационарном и санаторно-курортном этапах	50
2.5. Статистический анализ материалов исследования	50
Глава 3. Клинико-лабораторные и функциональные показатели у больных хроническим панкреатитом в исходном состоянии	52
Глава 4. Оценка эффективности лечебно-восстановительных мероприятий при обострении хронического панкреатита на стационарном этапе	62
4.1. Динамика клинико- лабораторных и функциональных показателей у больных хроническим панкреатитом при комплексном восстановительном лечении	62
4.2. Оценка безопасности применения лечебных физических факторов	

в комплексе восстановительного лечения больных хроническим панкреатитом	72
Глава 5. Оценка эффективности санаторно-курортного лечения больных хроническим панкреатитом	76
Глава 6. Оценка эффективности лечебно-восстановительных мероприятий при хроническом панкреатите по данным отдаленных наблюдений	83
Обсуждение результатов исследования	92
Выводы	102
Практические рекомендации	104
Перспективы дальнейшей разработки темы	107
Список сокращений	108
Список литературы	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Одним из основных направлений Государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» в последние годы является создание условий по обеспечению населения медицинской помощью, в рамках которой применяются инновационные, в том числе разработанные и ранее не применявшиеся методы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации [106]. Это особенно актуально для больных хроническим панкреатитом (ХП), что обусловлено неуклонным ростом заболеваемости, склонностью к хроническому течению, ранней инвалидизации, значительному ухудшению качества жизни (КЖ) [5, 38, 97, 166, 171].

Отечественные и зарубежные гастроэнтерологи отмечают резкое повышение уровня заболеваемости ХП в последние 3-4 десятилетия [53, 87, 146, 183, 216]. Согласно данным P. Hegyi et al. (2020) в европейских странах распространенность ХП составляет 25-26 случаев на 100 тысяч населения [174]. Наблюдения J. D. Machado et al. (2017) свидетельствуют о высокой заболеваемости ХП в Соединенных Штатах Америки – 40-50 на 100 000 населения [185]. В России В. Т. Ивашкин и соавт. (2020) также говорят о более высокой заболеваемости – 27-50 случаев на 100 тысяч населения [5].

Медико-социальная значимость ХП обусловлена ростом количества больных трудоспособного возраста (средний возраст в последние 20 лет с момента установления диагноза снизился с 52 до 38-40 лет), развитием осложнений в 30-34%, инвалидизацией – в 15% случаев, а также высокой летальностью, которая составляет до 20% [73, 114, 212, 214].

Данную ситуацию усугубляет пандемия новой коронавирусной инфекции, существенно утяжеляющая течение хронических заболеваний. Так, проведенный под руководством академика В. Т. Ивашкина (2021) анализ динамики смертности от болезней органов пищеварения в различных субъектах Российской Федерации в период пандемии за 2021 год (в сравнении с 2020 годом) показал её рост,

обусловленный неблагоприятным влиянием Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 на их течение [52]. И в большей степени это касалось язвенной болезни, болезней печени и поджелудочной железы (ПЖ).

Гипотеза исследования

T. Voiosu et al. (2020) считают, что современные высокоточные методы диагностики дают возможность диагностировать ХП на ранних стадиях, что вносит изменения в клинические протоколы с использованием более агрессивных методов хирургического и эндоскопического лечения [209]. Ранняя диагностика ХП и его своевременное лечение дают основание для возможно более раннего использования лечебных физических факторов (ЛФФ) в программах восстановительного лечения больных с целью повышения общей эффективности терапевтических мероприятий.

Исследования последних лет свидетельствуют, что использование ЛФФ, как в санаторно-курортных, так и во внекурортных условиях, обеспечивает существенное повышение эффективности лечения за счет положительного воздействия на формирующиеся ведущие патогенетические звенья заболевания и улучшения нервно-рефлекторной регуляции физиологических функций организма [47, 96, 120, 143]. Именно саногенетические эффекты ЛФФ, обладающих универсальным воздействием на основные биорегуляторные системы организма, обосновывают их применение в лечении больных ХП как в стационарных, так и в санаторно-курортных условиях. Одновременно с этим необходимо отметить, что использование ЛФФ уже на стационарном этапе отвечает основным постулатам восстановительного лечения: во-первых, основными целями и задачами является максимально возможное восстановление нарушенных функций организма вследствие остро развившегося или обострения хронического патологического процесса; во-вторых, к основным средствам наряду с фармакотерапией и ЛФК относятся природные и преформированные ЛФФ; в-третьих, одним из основных принципов считается раннее начало проведения лечебных мероприятий [1, 54, 70,

71, 113]. Данные постулаты стали основой формирования гипотезы диссертационного исследования.

Степень разработанности темы исследования

1. Проведенный литературный анализ показал высокую эффективность санаторно-курортного лечения больных ХП [56, 59, 89, 94, 127]. Определено положительное воздействие ЛФФ на нивелирование болевого синдрома, улучшение секреторной функции ПЖ, коррекцию соматических и психоэмоциональных нарушений, повышение адаптационных возможностей организма путем активизации вегетативных, иммунных, нейрогуморальных, регенераторных механизмов [31, 46, 61, 77]. С другой стороны, многолетние исследования курортологов России позволяют сделать вывод о том, что реабилитационный потенциал курортов по лечебно-профилактическому действию не имеет альтернативы, его медицинская эффективность достигает 65-80%, при этом на 10-12% повышается производительность труда, на 10-15% снижаются экономические издержки на лечение в условиях поликлиник и стационаров [95, 105, 120]. Однако до настоящего времени не проводились научные исследования по изучению этапного применения ЛФФ в курортных и внекурортных условиях при ХП.

Цель исследования

Изучить и научно обосновать эффективность использования лечебных физических факторов в этапном восстановительном лечении больных хроническим панкреатитом в стационарных и санаторно-курортных условиях.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую эффективность и безопасность комплексного применения фармакотерапии и маломинерализованных сульфатно-гидрокарбонатных кальциево-натриевых минеральных вод в виде внутреннего приема и электрофорезирования по динамике снижения синтеза белков острой

фазы и ферментативной активности, улучшения печеночного метаболизма, нормализации моторики кишечника, качества жизни у больных хроническим панкреатитом в фазе обострения в стационарных условиях.

2. Оценить непосредственную эффективность санаторно-курортного лечения больных хроническим панкреатитом, поступивших из стационара, по шкале оценки медико-социального статуса.

3. По данным отдаленных результатов исследования изучить эффективность использования лечебных физических факторов в этапном восстановительном лечении больных хроническим панкреатитом в стационарных и санаторно-курортных условиях.

4. Изучить степень реализации пациент-ориентированного подхода в оказании медицинской помощи больным хроническим панкреатитом с позиций социальной эффективности.

Научная новизна работы

Впервые научно обосновано использование немедикаментозных технологий в этапном восстановительном лечении больных ХП с применением ЛФФ по митигированным методикам в курортных и внекурортных условиях.

Определены некоторые механизмы лечебного действия маломинерализованной сульфатно-гидрокарбонатной кальциево-натриевой МВ «Славяновская» в виде внутреннего приема и электрофорезирования, основанные на анальгетическом, противовоспалительном, спазмолитическом, гормонмодулирующем действии, улучшении метаболизма, снижении синтеза белков острой фазы и ферментативной активности, восстановлении функции ПЖ, нормализации моторики кишечника, что обеспечило восстановление нарушенных функций ПЖ, физического и психического здоровья.

Доказано, что применение маломинерализованных минеральных вод (МВ) внутрь и в виде электрофорезирования по митигированным методикам при обострении ХП обеспечивает усиление фармакологического потенциала стандартной фармакотерапии при снижении частоты нежелательных реакций.

Научно обоснована эффективность санаторно-курортного лечения на фоне поддерживающей фармакотерапии больным ХП непосредственно после стационарного лечения, что обеспечивает медико-социальную эффективность: достижение стабильной ремиссии заболевания, снижение медикаментозной нагрузки на пациента, удовлетворенность оказанной медицинской помощью.

Теоретическая значимость работы

Диссертационная работа является дальнейшим развитием теоретических представлений о восстановительном лечении больных ХП с использованием ЛФФ. Получены новые данные о некоторых механизмах действия ЛФФ, направленных на коррекцию нарушенных функций ПЖ.

Впервые дано научно-теоретическое обоснование раннего применения питьевых МВ малой минерализации по митигированным методикам при обострении ХП.

Показана роль ЛФФ в восстановительном лечении больных ХП на стационарном и санаторно-курортном этапах, обеспечивших нивелирование клинической симптоматики, восстановление нарушенных функций ПЖ, улучшение КЖ, как непосредственно в конце курса стационарного и санаторно-курортного лечения, так и в отдаленном периоде.

Практическая значимость работы

Для практического здравоохранения предложена методика этапного восстановительного лечения (стационарного и санаторно-курортного) больных ХП, обеспечивающая достоверное увеличение длительности ремиссии заболевания, профилактирование осложнений, снижение медикаментозной нагрузки, улучшение КЖ, а также обозначены показания и противопоказания к использованию данной методики.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в период 2015-2021 гг. в рамках научных направлений Пятигорского научно-исследовательского института курортологии ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Пятигорске.

Протокол исследования, сгенерированный в соответствии с клиническими рекомендациями, был утвержден Этической комиссией ФГБУ ПГНИИК ФМБА России (протокол № 16 от 12.09.2015), в нём были отражены: критерии включения, невключения и исключения; приведены 2 группы (основная и контрольная), скомплектованные методом простой рандомизации; методы оценки эффективности лечебно-восстановительных технологий. Исследование было проведено в 2 этапа: на первом этапе была выполнена оценка использования ЛФФ в комплексе стационарного лечения больных ХП; на втором этапе – изучена эффективность санаторно-курортного лечения с применением ЛФФ и оценена его роль в общем комплексе терапевтических мероприятий ХП.

Контроль эффективности лечения проводился в первые двое суток госпитализации, после стационарного лечения, после санаторно-курортного лечения по данным клинико-лабораторных и функциональных методов исследования, оценки КЖ, а в отдаленном периоде (через 12 месяцев после санаторно-курортного лечения) – по шкале степени тяжести нарушений функций организма и данным анкетирования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Включение в комплекс лечения маломинерализованных минеральных вод внутрь и в виде электрофорезирования по митигированным методикам при обострении хронического панкреатита на стационарном этапе обеспечивает снижение синтеза белков острой фазы и ферментативной активности, улучшение функции поджелудочной железы и печеночного метаболизма, нормализацию моторики кишечника, улучшение качества жизни, как за счет их непосредственного воздействия, так и за счет усиления фармакологического

потенциала стандартной фармакотерапии при снижении частоты нежелательных побочных реакций.

2. Проведение санаторно-курортного лечения на фоне поддерживающей фармакотерапии больным хроническим панкреатитом непосредственно после стационарного лечения обеспечивает достижение стабильной ремиссии заболевания, восстановление нарушенных функций поджелудочной железы, физического и психического здоровья.

3. Проведенная оценка удовлетворенности больных хроническим панкреатитом с использованием опросника Picker Institute questions констатирует достоверно значимое преимущество пациент-ориентированного подхода в оказании медицинской помощи при этапном восстановительном лечении с включением лечебных физических факторов, в том числе санаторно-курортном.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практику работы МБУЗ ГКБ № 1 г. Краснодара и Железноводской клиники ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Железноводске, а также используются в учебном процессе врачей-гастроэнтерологов, врачей-физиотерапевтов и врачей физической и реабилитационной медицины в Учебно-методическом центре ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России и на кафедре медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности и апробация работы

Открытое рандомизированное контролируемое проспективное исследование проведено в соответствии с основными этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (Хельсинки, 2013).

Статистический анализ был проведен с использованием стандартных математических программ STATISTICA, версия 13.0 и Office-приложение «Microsoft Excel 2010» с использованием параметрических и непараметрических критериев, при этом различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Достоверность результатов обусловлена формированием рандомизированных групп с включением достаточного количества больных ХП (95 человек), а также использованием современных высокоинформативных методов исследования в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по данной нозологии.

Основные положения работы были доложены на 19-ом Международном медицинском Славяно-Балтийском форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2017» (Санкт-Петербург, 2017), XVII Съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург, 2017), научно-практической конференции «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации» (Ялта, 2018), IV Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты санаторно-курортного лечения, медицинской реабилитации и спортивной медицины» с международным участием (Пятигорск, 2020), XX Юбилейном Всероссийском форуме «Здравница-2021» (Москва, 2021), Всероссийской онлайн конференции «Интегративная медицина: от диагностики до реабилитации. Гастроэнтерология» (Москва, 2022).

Работа доложена и обсуждена на заседании Ученого совета Пятигорского научно-исследовательского института курортологии ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Пятигорске (протокол № 2 от 24 февраля 2021 г.).

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе: 3 – в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации в число изданий, рекомендованных для публикаций основных результатов диссертационных исследований, 2 – в журналах, входящем в систему Scopus, подготовлено 1 методическое пособие, 1 патент на промышленный образец.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пункту 3 паспорта специальности 3.1.33 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия по разработке новых лечебно-восстановительных технологий с использованием ЛФФ для больных ХП в стационарных и санаторно-курортных условиях.

Личный вклад автора

Автором были определены цель и задачи исследования, составлен клинический протокол, разработан дизайн данной научной работы, определены критерии включения, невключения и исключения, скомплектованы контрольная и опытная группы, определены методы исследования. Проведен набор клинического материала – 99 больных ХП, из которых 49 человек получили этапное восстановительное лечение. Самостоятельно произведен статистический анализ полученных результатов исследования, что позволило подготовить научные публикации и сформировать настоящую диссертационную работу.

Объем и структура работы

Диссертационная работа составлена в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям (2020-2021) и содержит: введение; обзор литературы; описание дизайна, методик исследования и лечения; главу клинической характеристики больных ХП; глав с анализом результатов непосредственных и отдаленных наблюдений; обсуждение результатов исследования; выводы; практические рекомендации; перспективы дальнейшей темы исследования; список сокращений. Работа развернута на 135 страницах, результаты представлены в 21 таблице и 12 рисунках. Список литературы построен на основе 216 источников (156 – отечественных и 60 – иностранных).

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОБЩЕМ КОМПЛЕКСЕ ЭТАПНОГО ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

1.1. Обоснование к применению лечебных физических факторов при хроническом панкреатите.

Хронический панкреатит – это заболевание ПЖ, с резко сниженным КЖ и необратимым повреждением железы, клинически характеризующееся абдоминальной болью, морфологически – кальцификацией железы, расширением и атрофией протоков, а функционально – экзокринной и эндокринной недостаточностью [78, 81, 147, 179, 204].

Согласно данным D. C. Whitcomb et al. (2016) ХП рассматривается как фиброзно-воспалительный синдром ПЖ у лиц с генетическими, экологическими и/или другими факторами риска с развитием стойких патологических реакций на повреждение паренхимы или стресс [211].

В настоящее время медицинским сообществом отмечается высокая заболеваемость ХП: в последние 2 десятилетия ученые отмечают рост заболеваемости более чем в 2 раза [79, 53, 147, 160]. Так, по данным L. W. Wang et al. (2009) распространенность его в Китае в период с 1996 по 2003 годы выросла в 4,4 раза [210].

По данным А. Ю. Богомолова (2019), отмечается рост заболеваемости ХП, как в Рязанской области (на 25,67%), так и в целом по России (на 7,61%) [15].

Согласно данным P. Hegyi et al. (2020) в европейских странах распространенность ХП составляет 25-26 случаев на 100 тысяч населения [174]. В то же время, В. Т. Ивашкин и соавт. (2020) говорят о более высокой заболеваемости в России – 27-50 случаев на 100 тысяч населения [5, 53]. Исследования показывают, что ежегодно выявляется 8,2 новых случая на 100

тысяч населения. При этом K. Shimizu et K. Shiratori (2010), A. Y. Xiao et al. (2016) особую актуальность придают снижению возраста больных ХП в 1,2-1,3 раза [203, 213].

Исследования M. J. DiMagno et E. P. DiMagno (2010), J. Jupp et al. (2010) свидетельствуют о высокой летальности при ХП, которая составляет до 20% [167, 177].

Как отмечают G. Beyer et al. (2020), при разработке протокола лечения больного ХП должны участвовать врачи разных специальностей (гастроэнтерологи, хирурги, терапевты, эндокринологи, врачи физической и реабилитационной медицины и др.) [161]. Авторы считают, что врачи-онкологи также должны участвовать в процессе динамического наблюдения за пациентом с целью раннего выявления озлокачествления процесса. A. Kichler et S. Jang (2020), V. Patel et F. Willingham (2019) также полагают, что лечение ХП должно носить междисциплинарный характер, включающий медицинские, эндоскопические и хирургические варианты терапии [181, 193].

Необходимо отметить, что к факторам риска развития осложнений относятся: возраст, гендерная принадлежность, наличие сопутствующей патологии (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, постхолецистэктомический синдром) и др. [6, 21, 40, 121, 148, 156]. Международной ассоциацией панкреатологии, Американской ассоциацией панкреатологов, Японским обществом панкреатологов и Европейским Панкреатическим клубом в 2020 г. было разработано консенсусное руководство по факторам риска ХП. Авторами руководства еще раз были подчеркнуты основные факторы риска развития заболевания: табакокурение и злоупотребление алкоголем и указано на усиление просвещения по вопросам здорового образа жизни. P. Hegyi et al. (2020) также особое значение придали экологическим и генетическим факторам, подчеркнули роль проведения генетического консультирования [174].

Разработчиками Международного консенсусного руководства по хирургии и срокам вмешательства при ХП M. A. Kempeneers et al. (2020) было определено, что раннее оперативное лечение имеет больший приоритет в отношении

предупреждения прогрессирования заболевания и предложены методики оперативного вмешательства при ХП и сроки их проведения [178]. Как считают Е. С. Дроздов с соавт. (2020), «Внедрение протоколов ускоренной реабилитации у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на поджелудочной железе является безопасным и эффективным, позволяет уменьшить длительность послеоперационного койко-дня у части пациентов, а также ускорить восстановление функции желудочно-кишечного тракта» [38].

Необходимо отметить, что использование ЛФФ у пациентов с ХП после панкреонекроза с высокой эффективностью ранее использовалось согласно приказу Минздравсоцразвития РФ от 27.01.2006 N 44 «О долечивании (реабилитации) больных в условиях санатория».

В настоящее время особое внимание ученых уделяется вопросам диагностики ХП на ранних стадиях II и III. По классификации P. G. Lankisch (1995), для стадии II, длительностью 4-7 лет, характерны частые эпизоды обострения ХП, протекающие по типу острого, а с течением времени также отмечается клиническая симптоматика, ухудшение КЖ [182]. III стадия характеризуется постоянной абдоминальной болью, умеренно выраженные признаки экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности. С. Е. Forsmark (2018) считает одной из основных проблем медицины трудности в диагностике ХП, обусловленные низкой чувствительностью или ложноположительными результатами при диагностике его ранних стадий [170].

На ранних стадиях ХП в диагностике используют функциональные методы исследования. К методам, определяющим степень активности воспаления ПЖ, относятся определение ферментативной активности и острофазовых белков в сыворотке крови. Следует отметить, что активность амилазы повышается в первые 2 суток и приходит к норме уже на 2-3 сутки, причем не коррелирует с тяжестью патологического процесса [36, 67].

К методам, определяющим степень экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ относятся: изучение показателей липидного и углеводного обмена, метаболизма печени. Также исследование данных параметров позволяет оценить

эффективность используемых методик лечения в восстановлении нарушенных синтетической, детоксицирующей, секреторной и экскреторной функций печени и др. по динамике показателей цитолитического синдрома (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы и др.), холестаза (щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), билирубина, холестерина и др.), гепатодепрессии (холестерина, фибриногена, протромбинового индекса и др.) [3, 4, 35, 67, 74, 191].

Для определения степени нарушений функции ПЖ изучают активность эластазы-1 в кале иммуноферментным методом, что позволяет определить эластазу человека независимо от приема ферментной терапии [20, 88, 130, 205].

Использование карболеновой пробы для определения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ применяли в своих исследованиях О. Н. Минушкин и соавт. (2017), А. И. Парфенов и соавт. (2006) [87, 88, 100]. Ими было показано, что чувствительность данного метода при различных заболеваниях органов пищеварения достигает 63-70%.

А. Kichler et S. Jang (2020), Т. Shimosegawa (2019), Т. Voiosu et al. (2020) считают, что современные высокоточные методы диагностики (компьютерная и магниторезонансная томография, генотипирование и др.) разрешают диагностировать ХП на ранних стадиях, что позволяет проводить терапевтические вмешательства в более ранние сроки с целью предотвращения прогрессирования заболевания [181, 204, 209]. По мнению Т. Kijmassuwan et al. (2021) в настоящее время методом выбора для дифференциальной диагностики при ХП является магнитно-резонансная холангиопанкреатография [180]. Также считают I. K. Nordaas et al. (2021), но при сравнительном анализе данных компьютерной томографии с УЗИ ими была выявлена сопоставимая умеренная точность в диагностике ХП [190].

По мнению G. A. Zamboni et al. (2020) для уточнения характера поражения ПЖ на ранних стадиях целесообразно проведение МРТ с введением секретина [216].

A. Parakh et T. Tirkes (2020), K. M. Wolske et al. (2019) также особо важную роль в диагностике ХП отдают лучевым методам диагностики, при этом для получения морфологической информации предлагают использовать новые приложения радиомики и искусственного интеллекта [192, 212]. По мнению Н. М. Балабиной трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) должно применяться во всех случаях абдоминальной боли (проведение скрининга), поскольку позволяет оценить состояние органов пищеварения, в частности, печени, желчного пузыря и желчных путей, ПЖ [147].

Актуальной проблемой гастроэнтерологии, как считают Е. А. Дубцова и соавт. (2018), является дифференциальная диагностика ХП и рака ПЖ и рекомендуют практическим врачам в трудных случаях проводить динамический контроль 1 раз в 3 месяца и акцентировать внимание на мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием и эндоскопической ультрасонографии с эластографией [39]. Этой же группой исследователей (2019) особое внимание в протоколе лечения больных ХП в стадии обострения рекомендовано назначать заместительную ферментную терапию (ЗФТ), что обеспечивает нормализацию всех видов обмена, нутритивного статуса, восстановление индекса массы тела (ИМТ), качества жизни [40]. Л. В. Винокуровой и соавт. (2019) предложено в дифференциальной диагностике рака ПЖ и ХП использовать фибронектин [21].

К основным клинико-лабораторным признакам острого панкреатита А. С. Прядко (2021) относит: развитие болевого синдрома, достоверно значимое повышение уровня билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы [116]. Это согласуется с данными большинства отечественных и зарубежных ученых, занимающихся проблемой ХП, которые отмечают абдоминальный болевой синдром у 80% больных [58, 79, 87, 136, 199]. При этом боли ассоциируются в подавляющем большинстве случаев с чрезмерным употреблением алкоголя [119, 208]. Однако D. Yadav et al. (2021) считают, что при ХП боль не всегда связана с приемом пищи, алкоголя, а чаще всего отмечается при психоэмоциональных стрессовых ситуациях и предлагают проведение разработок по когнитивно-

поведенческой терапии [214]. По данным А. Amodio et al. (2020) безболевая форма ХП встречается всего в 10% случаев и ассоциируется с экзокринной недостаточностью ПЖ [158].

Как показали исследования Т. В. Gardner et al. (2020), V. K. Singh et al. (2019), ХП приводит к сахарному диабету в 38-40% случаев, экзокринной недостаточности ПЖ – в 30-48% [171, 205]. Это подтверждают и данные А. Amodio et al. (2020): сахарный диабет у пациентов с ХП диагностируется в 47% случаев [158]. По мнению Р. А. Hart et D. L. Conwell (2020), у пациентов с ХП отмечается сопутствующая патология в виде: сахарного диабета, метаболических заболеваний костно-мышечной системы, опухоли ПЖ и др. [173]. При этом R. Goodger et al. (2021) считают, что сопутствующие метаболические заболевания не оказывают значительного и стойкого влияния на ранние гастроинтестинальные симптомы у больных панкреатитом [172].

Н. Ashraf et al. (2021) считают принципиальным отличием острого панкреатита от ХП то, что при хронизации патологического процесса у пациента отмечаются проявления эндокринной и внешнесекреторной недостаточности [160].

В патогенезе билиарнозависимого ХП особая роль принадлежит билиарной патологии, что подтверждают наблюдения Р. А. Hill et al. (2016) и Y. S. Lee et al. (2015) [175, 184]. По их данным к развитию ХП приводят заболевания желчного пузыря, в том числе, билиарный сладж.

Следует отметить критерии направления на госпитализацию больных ХП, разработанные Д. С. Бординым и соавт. (2021) [125]:

- выраженные боли в мезо-и эпигастрии;
- рвота пищей/желчью;
- вынужденное положение;
- желтушность кожных покровов и склер;
- повышение температуры тела;
- при пальпации живота: резкая болезненность;
- лейкоцитоз;

- синдром холестаза;
- синдром цитолиза;
- гиперамилаземия и гиперамилазурия.

Лечение больных ХП определено федеральными клиническими рекомендациями, однако неуклонный рост заболеваемости, недостаточная эффективность существующих методик являются основанием к разработке новых подходов.

Вопросам питания в лечении ХП особое внимание уделяют S. J. O'Brien et E. Omer (2019), по мнению которых большинство пациентов должны получать пищевые пероральные добавки с ферментами ПЖ, а в тяжелых случаях использовать энтеральное зондовое питание [191]. R. Pezzilli et al. (2006) в диетотерапии больных ХП для снижения частоты осложнений и летальности рекомендуют полный отказ от употребления алкоголя [194, 195].

Диетическое питание в программах лечения у больных с заболеваниями органов пищеварения с болевым синдромом, в том числе ХП, Т. Л. Пилат и соавт. (2020) считают обязательным компонентом и предложили использовать лечебные каши ЛЕОВИТ GASTRO «Каша овсяная с травами и семенем льна» (ООО «ЛЕОВИТ нутрио», Россия) [101]. Проведенный анализ показал высокую эффективность применения данного питания по данным нивелирования болевого и диспепсического синдромов, улучшения КЖ.

Фармакотерапия ХП представлена, в основном, спазмолитиками, антисекреторными препаратами и ферментами.

Хорошо известно, что единая ангиоархитектоника органов пищеварения объясняет патогенез большинства заболеваний этой системы и, соответственно, обуславливает и единые подходы к лечению, в первую очередь, применение антисекреторных препаратов. В. Е. Назаровым и А. Н. Спириным (2017) были определены принципы дифференцированной антисекреторной терапии и выработаны показания к применению высоких доз полиферментных препаратов в лечении острого панкреатита легкой степени [91]. В качестве полиферментного препарата ими предложено использовать Эрмиталь 36 000 Ед для подавления

высвобождения панкреатических ферментов и обеспечения функционального покоя ПЖ.

В качестве ферментозаместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ Л. В. Винокурова и соавт. (2012) отдают предпочтение энтеросолюбивым микросферическим препаратам, к которым относится Креон[®], позволяющий восстановить функцию железы в 60% [20].

Рекомендации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности ПЖ были разработаны В. Т. Ивашкиным и соавт. (2018) [53]. Так, начальные дозы ферментов составляют 25 тыс. ед. липазы, затем ее корректируют в зависимости от состояния трофологического статуса, показателей эластазного теста, а также пациенты должны соблюдать принципы дробного питания (до 6 раз в сутки), исключить курение и прием алкоголя.

Как считает С. А. Булгаков (2018), одним из новых высокоэффективных фармако средств в панкреатологии считается пептидный препарат Далоктин, эффекты которого основаны на принципах синергии – однонаправленном действии даларгина и октреотида [18].

Исследования А. А. Свистунова и соавт. (2018), J. Rose et al. (2018) свидетельствуют о достаточной эффективности спазмолитика и прокинетики тримедата в отношении нормализации моторной функции органов билиарной системы, купировании болевого синдрома [123, 198].

Эффективность и безопасность применения гимекромона (одестона) при ХП была изучена А. В. Охлобыстиным и соавт. (2019) [97]. Авторами было установлено, что одним из факторов развития ХП является билиарный сладж и использование гимекромона обеспечивает коррекцию нарушений тонуса сфинктеров и моторной функции ЖКТ. Их дальнейшие исследования (2021) показали целесообразность использования данного препарата у пациентов после холецистэктомии для купирования болевого, диспепсического и дискинетического синдромов [98]. Аналогичные результаты были получены N. Nagy et al. (2015) и I. Najmanova et al. (2015). Кроме того, их исследованиями были констатированы антиоксидантный и антифибротический эффекты гимекромона [188, 189].

Лечебно-восстановительные мероприятия при ХП направлены на восстановление функции ПЖ, нивелирование болевого синдрома, предупреждение развития осложнений, профилактику рецидивирования и улучшение КЖ пациентов. Ведущие гастроэнтерологи России И. В. Маев и соавт. (2013) считают, что проведение лечения сопутствующей патологии органов пищеварения при ХП позволяет в более короткие сроки восстановить нарушенные функции железы [78]. Именно использование ЛФФ в программах лечения в полной мере обеспечивает выполнение этих задач, поскольку они обладают универсальным саногенетическим воздействием, позволяют купировать клинико-лабораторные нарушения других органов пищеварительной системы [120, 142, 143].

По мнению Р. А. Hart et D. L. Conwell (2020), на сегодняшний день не существует методов лечения ХП, которые могли бы замедлить прогрессирование заболевания [173]. Учеными предпринимаются попытки по изучению основных механизмов заболевания, идет постоянный поиск новых методов диагностики и лечения. И в этом ряду достойное место должны занять лечебные физические факторы, обладающие разносторонними саногенетическими эффектами, обеспечивающими положительное воздействие на различные патофизиологические звенья повреждения ХП, с одной стороны, и повышение общей неспецифической резистентности организма, с другой [2, 7, 30, 86, 132]. Еще в начале 90-х годов прошлого века профессор Н. Г. Кривобоков (1990) указывал, что природные лечебные факторы должны способствовать восстановлению нарушенных функций организма, его реактивности, трудовой и медицинской реабилитации больных, а также улучшению КЖ [70]. С другой стороны, В. С. Улащик (2008-2017) констатировал способность ЛФФ модифицировать действие фармакопрепаратов: «Они не только влияют на их распределение в организме, депонирование в отдельных органах и тканях, но и изменяют фармакодинамику лекарств и проявление ими побочных реакций. Это дает основание пытаться шире использовать лечебные физические факторы в качестве модуляторов действия лекарственных средств» [133, 134, 135].

Применение ЛФФ при ХП активно изучалось в 1970-1990 гг. прошлого века. В. С. Улащик (2017) и Е. В. Венцак (2019) относят постоянное электрическое поле (гальванизацию) при ХП к анальгетическим, инсулинстимулирующим методам, а также к методам, обеспечивающим улучшение кровообращения и обменных процессов в ПЖ [134, 144]. А. А. Федоров и соавт. (2007) проведя исследования по хронопатологии и хронотерапии ХП, констатировали зависимость отдельных функций организма от циркадных ритмов и доказали целесообразность использования ЛФФ в качестве превентивного лечения, что способствовало снижению частоты рецидивирования, увеличению длительности ремиссии заболевания [136, 138, 139].

Во всех областях медицины, в том числе в гастроэнтерологии, широко используется методика электрофореза, обеспечивающая подведение фармакопрепарата непосредственно к патологическому очагу с целью оптимизации лекарственной терапии при минимизации нежелательных реакций [120, 134, 143]. Так, Д. Ю. Пенионжкевичем (2006) было доказано, что при форезе мексидола синусоидальными модулированными токами у больных с цереброваскулярной патологией препарат не был подвержен физико-химическим изменениям [102]. При этом большее количество его определялось при введении с катода.

Лечение ранних форм сосудистых заболеваний мозга эндоназальным электрофорезом с мексидолом было проведено Н. А. Борисовой и соавт. (2006) [16]. Авторами было продемонстрировано, что данная методика способствует улучшению гемодинамики мозга, биоэлектрической активности головного мозга, восстановлению когнитивных функций при минимуме побочных реакций.

Оценка эффективности мексидола при эндоназальном электрофорезе в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с психоорганическим синдромом атеросклеротического генеза была проведена С. И. Ростовщиковой (2019) [118]. Ею было определено, что при такой методике восстановление когнитивных функций происходит в более короткие сроки в сравнении с внутривенным введением мексидола.

Ю. В. Мельниковой (2004) было обосновано назначение антиоксиданта мексидола при остром панкреатите [84]. Полученные ею результаты продемонстрировали положительное влияние мексидола на биохимические процессы печени у данного контингента, что проявилось в нормализации показателей липидного, белкового обмена, гемокоагуляции, а также снижении выраженности эндогенной интоксикации.

Это подтвердили и данные С. Г. Лысенко и соавт. (2016), которыми получены данные о положительном влиянии мексидола на репаративные процессы в ПЖ у больных острым панкреатитом [76]. Под его воздействием авторы отмечали нормализацию биохимических показателей сыворотки крови – Q-амилазы, глюкозы, мочевины, тимоловой пробы.

Вышеуказанные данные дают основание для применения мексидола в виде электрофореза в лечении больных ХП.

Одним из основных направлений в лечении ХП является создание функционального покоя ПЖ, что возможно за счет воздействия на гастроэнтеропанкреатическую систему посредством использования питьевых МВ, оказывающих регулирующее влияние на все биорегуляторные системы [17, 64, 68, 104]. МВ обладают способностью нивелировать воспалительный процесс в ПЖ, улучшить все функции железы. В работах ученых Пятигорского государственного НИИ курортологии М. М. Ганской (1972), Л. И. Новожиловой (1980), М. П. Товбушенко (1975), В. Я. Шварца (1991) было констатировано, что МВ при ХП применяют с целью снижения желудочной секреции и нежелательной гиперстимуляции панкреатической секреции, восстановления нарушенных функций ПЖ [27, 94, 131, 150]. При этом авторами рекомендовано было для нормализации функции ПЖ использовать маломинерализованные МВ с наличием гидрокарбонатов, сульфатных ионов, а также ионов магния, кальция.

Это подтверждают и данные М. Ю. Герасименко и соавт. (2015), в работах которых продемонстрировано снижение секреции ферментов ПЖ под воздействием щелочных столово-лечебных вод в период обострения ХП [104]. Ими также описаны антиспастическое, десенсибилизирующее,

иммунокорректирующее, противовоспалительное, адаптогенное действие гидрокарбонатных МВ, их влияние на снижение тканевой проницаемости, что обосновывает их применение при ХП.

О стресслимитирующем эффекте питьевых МВ свидетельствуют работы Л. А. Ботвиневой и соавт (2018), А. С. Кайсиновой (2013-2021), И. В. Качмазовой (2014) [17, 58, 60]. Так А. С. Кайсиновой (2013) было показано, что применение маломинерализованных МВ обеспечивает снижение напряжения гормональных блоков регуляции и активации, вследствие этого, восстановительных процессов в гастродуоденальной системе при эрозивно-язвенных поражениях [55].

О лечебном эффекте гидрокарбонатных вод свидетельствуют работы L. Toxqui et al. (2012-2016) [206, 207]. Ими было проведено рандомизированное контролируемое перекрестное исследование с включением здоровых мужчин и женщин, которое показало, что данная МВ обладает гипохолестеринемическим, желчегонным свойствами и может использоваться с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в качестве питьевой воды. Y. Zair et al. (2013) также доказали в контролируемом, рандомизированном слепом исследовании гипополипидемические эффекты гидрокарбонатных МВ [215].

Сульфатные ионы (SO_4^{2-}) уменьшают желудочную секрецию, способствуют расслаблению сфинктеров Люткенса и Одди. Изучение эффективности МВ «Donat Mg» при функциональных запорах было проведено G. Vothe et al. (2017) в плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании [163]. Авторами было показано, что наличие сульфатных ионов в данной МВ способствует стимуляции моторно-эвакуаторной функции кишечника, что подтверждается увеличением количества полных спонтанных дефекаций в неделю у пациентов опытной группы по сравнению с группой плацебо.

Влияние природной МВ Hépar (Nestlé Waters, Франция) на моторику толстого кишечника было изучено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании C. Dupont et al. (2014) [168]. Полученные ими результаты свидетельствовали, что воды, содержащие сульфаты магния,

способствовали нормализации кала по Бристольской шкале, увеличивали количество дефекаций в неделю при отсутствии нежелательных явлений.

Лечебные свойства сульфатно-гидрокарбонатных МВ были подтверждены в исследовании G. Mennuni et al. (2014) [186]. Авторы отмечают, что эти свойства обусловлены наличием в воде аниона SO_4 и катиона Mg^{++} и связанными с положительно воздействующими на гастроэнтеропанкреатическую систему ЖКТ. Ими также были определены показания к применению сульфатно-гидрокарбонатных МВ: функциональные расстройства ЖКТ.

Катионы кальция способствуют снижению выраженности экссудации, что проявляется в противовоспалительном, дегидратационном эффектах; также обеспечивают антиспастический эффект, ослабляя перистальтику кишечника [70, 71, 104, 143].

Вместе с тем, М. М. Ганской (1972), Л. И. Новожиловой (1980) было установлено, что курсовое применение питьевых МВ у больных ХП может привести к обострению патологического процесса [27, 94]. С целью нивелирования нежелательной гиперстимуляции панкреатической секреции необходимо, во-первых, укорочение времени между приемом МВ и пищи, во-вторых, небольшие дозы воды и в-третьих, нецелесообразность использования МВ средней минерализации ввиду их способности резко активировать секрецию желудочного сока [47, 140, 145]. Так, Н. В. Стафорандовой (2004) отмечено положительное влияние маломинерализованной МВ Славяновская на клинические, биохимические и морфофункциональные показатели у больных ХП [127]. При этом, наиболее существенные положительные результаты отмечены у больных, получавших половинные дозы МВ, что подтверждалось и в отдаленных наблюдениях.

Л. А. Ботвиневой и соавт. (2019), Г. А. Селяниной и соавт. (2001) были получены данные об инсулинотропном действии питьевых МВ [17, 124]. Инсулинстимулирующее действие МВ обусловлено её воздействием на гастроэнтеропанкреатическую систему, в частности, на продуцирующую способность β -клеток [143, 145]. В результате этого происходит восстановление

нарушенных кишечно-панкреатических и нейроэндокринных взаимосвязей, активация секреции гастрина, секретина и других интестинальных гормонов.

В научной литературе имеются работы по форетированию МВ при различных хронических заболеваниях. Так, Б. Н. Анисимовым и соавт. (2015) разработана методика КВЧ-фореза азотно-кремнистой слаборадоновой МВ в реабилитации лиц с дегенеративно-дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата на курортном этапе, что обеспечивает существенное улучшение КЖ данного контингента больных [7].

Для лечения детей с хроническим гастродуоденитом И. В. Винярской (2008) была разработана методика форетирования хлоридного бромйодного рассола синусоидальными модулированными токами, позволившая существенно улучшить их физическое и психическое здоровье [22].

В целом, применение при ХП постоянного электрического поля малой силы и малого напряжения и питьевых МВ оказывает положительное влияние на ферментативные процессы организма, моторно-эвакуаторную функцию органов пищеварения и деятельность ПЖ, существенно уменьшает выраженность абдоминального болевого синдрома, позволяет предупредить осложнения, снизить дозы применяемых медикаментов, улучшить КЖ данной категории больных.

1.2. Применение лечебных физических факторов при хронических неинфекционных заболеваниях в фазе обострения.

Данный раздел построен нами на основных постулатах медицинской реабилитации (восстановительного лечения): во-первых, основными целями и задачами является максимально возможное восстановление нарушенных функций организма вследствие остро развившегося или обострения хронического патологического процесса; во-вторых, к основным средствам наряду с фармакотерапией и ЛФК относятся природные и преформированные ЛФФ; в-третьих, одним из основных принципов считается раннее начало проведения восстановительного лечения [120, 143].

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями (2021) [5] восстановительное лечение при ХП направлено на:

- нивелирование болевого синдрома;
- восстановление функции ПЖ;
- коррекцию психоэмоциональных нарушений;
- повышение адаптационных возможностей организма;
- восстановление физического и психического здоровья.

Это согласуется с мнением ведущих гастроэнтерологов России В. Т. Ивашкина и соавт. (2021), И. В. Маева и соавт. (2018), которые также считают основными задачами лечения ХП, направленными на улучшение КЖ данного контингента больных: адекватное обезболивание, адекватную заместительную ферментную терапию (ЗФТ), восстановление моторики кишечника [53, 78, 79].

Всем этим требованиям в полной мере соответствуют ЛФФ, обладающие, во-первых, общим саногенетическим воздействием на организм, во-вторых, – регуляторным действием на систему пищеварения, в третьих, – минимумом нежелательных реакций [120, 134, 143].

В 1983 г. для купирования болевого синдрома при обострении ХП была разработана методика чрескожного электрофореза водного раствора новокаина [115, 187]. Ввиду недостаточной эффективности научные работы были продолжены и в 2002 г. Н. Б. Губергриц был разработан метод лечения больных с обострением ХП, заключающаяся в проведении чрескожного внутрижелудочно-дуоденального электрофореза 0,5% раствора новокаина с 500 мг ампициллина, при одновременном внутреннем приеме гидрокарбонатной натриевой МВ (за 40 минут до процедуры) [34]. Это позволило купировать клиническую симптоматику (на 4-й день лечения) за счет спазмолитического действия новокаина, противовоспалительного – ампициллина, подавления секреции желудка под действием МВ. Кроме того, автором было показано, что принятая внутрь МВ способствует «эффективному электрофоретическому проникновению лечебного раствора через слизистую оболочку и другие ткани в ПЖ».

Применение грязевых аппликаций на рефлекторные зоны при обострении ХП было обосновано А. А. Федоровым и соавт. (1993) [137]. Ими было продемонстрировано, что использование пелоидотерапии на рефлексогенные зоны на 3-4 сутки при нивелировании клинических симптомов заболевания позволило купировать обострение в более короткие сроки.

Наблюдения Н. М. Бурдули и С. К. Гутновой (2007) показали целесообразность использования лазерной терапии при ХП в фазе обострения, что привело к существенному улучшению агрегационной способности тромбоцитов [19].

В период обострения ХП использование ЛФФ проводилось З. Х. Махрамовым и соавт. (2011) [88]: применение биорезонансной терапии позволило нивелировать болевой синдром, восстановить экзо- и эндокринную функции ПЖ, что подтверждалось улучшением КЖ данной группы больных.

В 70-е годы прошлого столетия М. П. Товбушенко (1972) продемонстрировал в своих научных работах выраженный анальгетический эффект диадинамических токов при лечении больных с обострением ХП [131].

Вопросами локальной криотерапии при остром панкреатите / обострении ХП занимались А. Н. Курзанов (2014) Д. А. Свирский и соавт. (2020), А. Н. Шугаев и соавт. (1999) [69, 122, 154]. Ими обоснованы были анальгетический, гемостатический, противовоспалительный, противоотечный, трофико-регенераторный и другие лечебные эффекты холодových факторов.

Возможность фореза бромйодсодержащего сероводородного рассола с помощью синусоидальных модулированных токов у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в фазе затухающего обострения была обоснована А. Е. Шкляевым (2007) [151]. При этом существенный положительный эффект автор объясняет действием электрического тока и химическим составом рассола: синусоидальные модулированные токи улучшают регионарную гемодинамику, трофику тканей, а форез рассола увеличивает содержание катионов и анионов в слизистой оболочке ЖКТ, обеспечивая улучшение метаболических процессов и коррекцию моторно-эвакуаторных нарушений. Это научное направление было

продолжено и в 2017 г. в соавторстве с А. С. Пантюхиной было предложено использовать СМТ-форез хлоридного бромйодсодержащего рассола при различных формах синдрома раздраженного кишечника, независимо от степени тяжести состояния пациента. Следует отметить, что в 79% случаев удалось добиться стойкой ремиссии до 1 года.

М. В. Антонюк и соавт. (2015), Е. В. Кучеровой и соавт. (2013) была разработана методика электрофореза МВ при обострении верхнечелюстных синуситов при внутрисинусном введении МВ. Авторы констатировали существенную положительную динамику с купированием клинической симптоматики в более короткие сроки [8, 72].

Физиотерапия при обострении хронического пародонтита у пациентов с переломами нижней челюсти была предложена Н. Л. Ерокиной и соавт. (2018) [44]. Ими была использована динамическая магнитотерапия в сочетании с обработкой пародонтальных карманов линиментом циклоферона, что позволило купировать обострение воспалительного процесса в тканях пародонта.

В исследовании О. М. Коновой и соавт. (2015) была проведена оценка эффективности электрофореза с полиминеральными салфетками на основе природной йодобромной воды у детей с 1-го месяца жизни с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы [63]. Авторы выявили, что применение данной инновационной технологии способствует повышению адаптационных резервов организма детей.

Использование сочетанной пелоидотерапии в комплексном лечении пациенток с обострением хронических воспалительных заболеваний матки и придатков в условиях стационара было предложено С. В. Черномазовым (2018) [149]. Им было показано, что при включении пелоидотерапии происходит восстановление нормального морфологического состояния органов малого таза в более короткие сроки. Это объяснялось противовоспалительным эффектом пелоидов, активизацией процессов фибролизиса, восстановлением региональной гемодинамики под их воздействием.

В целом, использование ЛФФ, в том числе МВ внутрь и в виде электрофореза при ХП в фазе обострения проводится с целью оптимизации терапевтических вмешательств, более быстрого купирования основных проявлений заболевания.

1.3. Санаторно-курортное лечение больных хроническим панкреатитом.

Федеральный закон Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ регламентирует, что санаторно-курортное лечение направлено на восстановление и (или) компенсацию функций организма, нарушенных вследствие травм, операций и хронических заболеваний, уменьшение количества обострений, удлинение периода ремиссии, замедление развития заболеваний и предупреждение инвалидности.

Курортологами России на протяжении последних десятилетий доказано, что действие природных и преформированных лечебных факторов носит неспецифический универсальный характер [23, 70, 71, 113, 117, 120].

Основными средствами санаторно-курортного лечения при ХП являются: МВ для внутреннего и наружного применения, лечебные грязи, аппаратная физиотерапия, ЛФК.

Питьевые МВ при ХП направлены на восстановление экзо- и эндокринной функций ПЖ, купирование болевого синдрома, профилактирование прогрессирования заболевания, развитие осложнений, снижение медикаментозной нагрузки, улучшение КЖ данной категории больных [17, 60, 94, 127, 145].

В фазе ремиссии ХП рекомендованы МВ сульфатно-гидрокарбонатного кальциево-натриевого, хлоридно-гидрокарбонатного натриево-кальциевого состава [27, 59, 131]. К ним относятся МВ курортов Кавказских Минеральных Вод (Ессентуки, Железноводск), курорты Республики Крым, Аршан, Боржоми, Дарасун, Кармадон, Нальчик, Тиб, Хилово, Шмаковка [70, 71, 77, 104, 113, 143].

К основным принципам назначения питьевых МВ при панкреатите относятся [59, 104, 120, 127, 143]:

- назначение МВ малой минерализации;
- прием МВ в теплом виде (20-35 С);
- малые дозы;
- постепенное увеличение дозы;
- медленный прием МВ мелкими глотками;
- укорочение времени между приемом МВ и пищи;
- прием МВ в зависимости от желудочной секреции: при пониженной секреторной функции – за 15-20 минут до еды, при повышенной – за 60-80 минут, при нормальной – за 30-40 мин до еды;
- продолжительность курса питьевого лечения – от 3-4 до 5-6 недель.

Выбор МВ малой минерализации обусловлен их способностью более мягко активировать желудочную секрецию. Малые дозы МВ и укорочение времени между приемом МВ и едой необходимы для исключения нежелательной гиперстимуляции панкреатической секреции (МВ средней минерализации способны резко активировать секрецию желудочного сока и вызывать обострение заболевания), что отражено в работе Н. В. Стафорандовой (2004) [127]. С этой же целью рекомендовано применять воду в теплом виде.

В целом МВ назначают при ХП с целью достижения кислоторегулирующего, антацидного, антиспастического, противовоспалительного, обезболивающего, метаболического, панкреорегулирующего эффектов [58, 99, 143].

Работы крымских курортологов под руководством В. Н. Любчик (2016) также обосновали применение МВ Республики Крым при ХП, ими были определены показания: «... хронические паренхиматозные панкреатиты и хронический вторичный панкреатит (различной этиологии и патогенеза с различными особенностями независимо от тяжести течения) в фазе ремиссии при повышенной внешнесекреторной функции, в стадии затухающего обострения и ремиссии при тенденции к снижению внешнесекреторной функции» [77].

Исследования под руководством А. С. Кайсиновой (2012-2021) свидетельствуют о высокой эффективности комплексного санаторно-курортного

лечения больных ХП, включающего внутренний и наружный прием МВ «Славяновская» в сочетании с динамической электронейростимуляцией, что позволило им добиться улучшения функционального состояния ПЖ, стимуляции адаптационных резервов организма [56, 60].

В санаторно-курортном лечении больных ХП широко используют наружное применение МВ, что объясняется их многообразными клиническими эффектами: гипотензивным, репаративно-регенеративным, тонизирующим, сосудорасширяющим, противоотечным, иммуностимулирующим и др., в зависимости от физико-химического состава, температуры, наличия микроэлементов и др. [2, 57, 131, 143].

Под руководством профессора И. Е. Оранского (2000) была разработана методика лечения больных ХП с применением йодобромных ванн и магнитотерапии на гастропанкреатодуоденальную зону, что обеспечило восстановление функций ПЖ за счет улучшения процессов микроциркуляции в железе, нормализации метаболизма углеводов и липидов и др. [138, 139]. В целом, авторами на основе многочисленных исследований было доказано, что все физиотерапевтические методы лечения ХП с целью повышения эффективности терапии можно комбинировать с хлоридно-натриевыми йодо-бромными ваннами [].

В работах И. В. Качмазовой (2014), С. А. Кима (2008), Н. В. Стафорандовой (2004) показано саногенетическое влияние углекислых минеральных ванн с МВ «Славяновская» при ХП [60, 61, 127]. Авторами было показано, что санаторно-курортное лечение больных ХП направлено на неспецифическую активацию саногенетических процессов и существенную роль в этом играют именно минеральные ванны.

Лечебные грязи оказывают общетерапевтическое воздействие за счет температурного, химического и механического факторов посредством нейро-эндокринных и иммунных механизмов регуляции [71, 112, 120, 143]. Гастроэнтерологической группой ученых Пятигорского НИИ курортологии были обоснованы разнообразные лечебные эффекты пелоидотерапии:

противовоспалительный, репаративно-регенераторный, иммуномоделирующий, спазмолитический, болеутоляющий и др. [45, 132]. Именно формирование этих эффектов лежит в основе механизмов лечебного воздействия лечебных грязей на организм.

В последние десятилетия были разработаны новые методики пелоидотерапии, позволяющие ее применение в фазе затухающего обострения хронических неинфекционных заболеваний. К ним относится применение холодных грязевых аппликаций. Так, с целью повышения эффективности лечения детей, больных вторичным ХП, А. Г. Пак (2005) было предложено использовать низкочастотную электротерапию и ультразвук в комплексе с пелоидотерапией при температуре грязевых аппликаций 35-36°C [99]. Это обеспечило нормализацию внешнесекреторной функции ПЖ у 89,5% наблюдаемых.

Профессорами И. Е. Оранским и А. А. Федоровым (1993-2007) были разработаны методики пелоидотерапии с воздействием на рефлексогенные зоны для больных с заболеваниями органов пищеварения [137]. При накладывании лечебных грязей на рефлексогенные зоны, являющиеся проекциями различных органов и систем, сохраняются их лечебные эффекты при отсутствии раздражающего действия на органы. Так, применение пелоидов на шейно-воротниковую зону при ХП обеспечивает противоотечное и рассасывающее действие, улучшение регионарной гемодинамики, что было доказано А. А. Федоровым (1993), С. Г. Абрамовичем и соавт. (2015) [1, 137].

Дифференцированная курортная терапия больных ХП была предложена Л. И. Новожиловой (1980) [94]. Так, для больных с неосложненной формой заболевания ею была разработана методика электрофореза синусоидальными и модулированными токами раствора иловой сульфидной грязи в МВ «Ессентуки-4» на фоне внутреннего и наружного приема данной воды. Это позволило нивелировать болевой, диспепсический и астеноневротический синдромы, нормализовать внешнесекреторную функцию ПЖ, восстановить ферментативную активность, стимулировать выработку интестинальных гормонов.

Работы Н. В. Ефименко и соавт. (2002-2021), А. Г. Куликова и соавт. (2017), В. А. Поберской и Н. А. Лян (2020), Р. М. Филимонова и С. Г. Соповой (1998) и других ведущих курортологов России свидетельствуют о том, что при использовании лечебных физических факторов восстановление энергетических ресурсов организма происходит в полном объеме в более короткие сроки за счет синергии их лечебных эффектов, с одной стороны, и усиления фармакологического потенциала лекарственных средств, с другой [45, 48, 68, 105, 141]. Именно на этих принципах основано санаторно-курортное лечение больных с различными хроническими неинфекционными заболеваниями.

В целом, санаторно-курортное лечение при ХП обеспечивает восстановление нарушенных функций ПЖ и других органов пищеварения, обеспечивая улучшение физического и психического здоровья данной категории больных.

1.4. Оценка качества жизни больных хроническим панкреатитом.

Изучение КЖ в современной медицине является основным критерием эффективности терапевтических мероприятий при различных хронических заболеваниях и синдромах [9, 12, 26, 92, 129]. Данный метод широко используется в различных областях медицины. Так, Т. Е. Потёмина и соавт. (2018) считают оценку КЖ неотъемлемой частью комплексного анализа новых методов диагностики, лечения и профилактики, а также, что немаловажно определения финансирования здравоохранения [107]. По мнению Е. А. Собко и соавт. (2021), оценка КЖ позволяет контролировать течение бронхиальной астмы, что, несомненно, способствует улучшению их КЖ [126]. М. К. Гулов (2018) считает изучение КЖ важным инструментом в оценке эффективности хирургических методов лечения осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [37].

Оценка КЖ у пациентов после хирургического лечения больных с осложненными формами ХП, проведенная С. В. Тарасенко и соавт. (2017), показала целесообразность проведения хирургического вмешательства [130].

При заболеваниях органов пищеварения в настоящее время используют специфические опросники, среди них особое место занимает гастроинтестинальный индекс КЖ GIQLI (Gastrointestinal quality of life index), разработанный в начале 90-х годов прошлого века Е. Еурасч (Германия). Данный опросник включает 36 вопросов, сгруппированных в шкалы: функциональное состояние, эмоциональное состояние, социальная активность, влияние лечения, болезнь-специфические вопросы. В. Н. Егиевым и соавт. (2015) был проведен сравнительный анализ опросников КЖ – Medical Outcomes Study-Short Form и GIQLI и оригинального, который показал сопоставимость результатов анкетирования по всем анкетам [42].

Под руководством профессора Р. Г. Сайфутдинова (2015) были проведены исследования КЖ у пациентов, перенесших холецистэктомию, с применением опросника GIQLI [90]. Авторами было установлено, что изменения в органах гепатопанкреатобилиарной системы – нарушения функции ПЖ, процессов желчеобразования и желчевыделения, дисфункция сфинктера Одди приводят к снижению КЖ данной категории больных.

Аналогичные результаты были получены Л. М. Койшибаевой и М. Г. Баймуратовой (2016), которые в своей работе доказали, что именно GIQLI является универсальным инструментом для оценки эффективности терапевтических вмешательств при заболеваниях органов пищеварения [66].

А. С. Ермоловым и соавт. (2016) посредством использования опросника GIQLI были определены особенности течения отдаленного периода после перенесенного тяжелого острого панкреатита и разработаны оптимальные лечебно-тактические подходы для данного контингента с целью улучшения их КЖ [43].

Изучение КЖ с использованием опроснику GIQLI у больных хроническим эрозивным гастритом было проведено Т. Е. Афанасенковой и Е. Е. Дубской (2021) [9]. Авторами было проведено изучение непосредственных и отдаленных результатов и показано что данный индекс целесообразно использовать также для

определения сроков лечения, реабилитации и профилактики эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ.

В своей работе И. Е. Судовых и соавт. (2012) посредством использования GIQLI у пациентов после эзофагогастропластики определили наиболее оптимальный вариант данного хирургического вмешательства [128].

Использование GIQLI позволило Е. Е. Гришиной (2016) определить показания к оперативному лечению при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: данный индекс оказался выше у пациентов после оперативного вмешательства независимо от вида операции [32].

А. Ю. Ямлихановой (2010) было исследовано КЖ у больных острым и хроническим панкреатитом на основе использования опросников SF-36 и GIQLI [156]. Проведенный ею корреляционный анализ позволил разработать рекомендации по здоровому образу жизни (исключение алкоголя) и диетическому питанию, позволяющему существенно улучшить КЖ данного контингента.

В целом, литературный обзор по данному вопросу позволяет сделать предположение о высокой чувствительности методики изучения КЖ при оценке результативности терапии ХП.

1.5. Оценка результатов лечебно-восстановительных технологий при хроническом панкреатите.

Медицинским сообществом на протяжении последних десятилетий предпринимались попытки разработки методик оценки эффективности лечебно-восстановительных технологий [85, 152, 200].

В 1989 г. В. Г. Ясногородским и соавт. были разработаны методические рекомендации по оценке эффективности санаторно-курортного лечения детей [65]. При заболеваниях органов пищеварения оценивались: клинические проявления, данные копрограммы, показатели метаболизма, холецистография, фиброгастроскопия, масса тела и др., что позволяло оценить эффективность лечения на курорте уже в поликлинических условиях через 12 месяцев.

И. Г. Низамовым и Л. Ф. Сабировым (2012) при оценке результативности санаторно-курортной помощи населению был получен высокий коэффициент социальной удовлетворенности качеством санаторно-курортной помощи [93].

О. С. Кобяковой и соавт. (2016) была проведена поисковая работа, по результатам которой был сделан вывод о необходимости разработки адекватных опросников по оценке удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи для развития пациент-ориентированного здравоохранения в Российской Федерации [62].

В последние годы оценка эффективности лечебно-реабилитационных технологий осуществляется в соответствии с Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), принятой Всемирной организацией здравоохранения на 54-й Всемирной ассамблее здравоохранения в 2001 г. в Женеве (Швейцария) [24]. Данную шкалу используют для оценки эффективности лечения, реабилитации и профилактики при хронических неинфекционных заболеваниях [10, 83, 153]. Особенно это актуально в настоящее время, когда в лечении и реабилитации используются ЛФФ на фоне фармакотерапии 1-2 и более ЛФФ.

В научных публикациях Г. Е. Ивановой и соавт. (2020-2021) представлены основные положения МКФ, её применение в клинической практике [50, 51]. Как считают ведущие врачи физической и реабилитационной медицины России, в настоящее время для оценки качества медицинских услуг необходимо использовать различные шкалы, однако это требует приведения в единую систему, что и представлено в МКФ. В. В. Лорер и Т. Н. Жукова (2017) указывают на «... необходимость разработки и внедрения инструментов оценки качества и эффективности процесса комплексной реабилитации в условиях районного центра социальной реабилитации инвалидов и детей-инвалидов с целью его мониторинга и совершенствования» [75].

А. А. Шмониным и соавт. (2017) в проекте «The Pilot Project Development Of Medical Rehabilitation System in Russian Federation (DOME)» был проведен сравнительный анализ применения МКФ для формирования реабилитационного

диагноза [152]. Результаты исследования стали основанием для внедрения «новой» модели с реализацией проблемно-ориентированного мультидисциплинарного подхода в лечебно-профилактические учреждения России, занимающихся вопросами восстановительной медицины. Также в практике работы врачей физической и реабилитационной медицины было рекомендовано шире использовать МКФ для оценки составляющих здоровья до и после проведения восстановительного лечения.

Для оценки лечебно-восстановительных технологий более всего целесообразно использовать шкалу степени тяжести нарушений МКФ, состоящую из 7 шкал с градацией от 0-4 баллов (нет нарушений) до 96-100 (абсолютное нарушение) [24]. В. В. Афанасьевой и А. А. Потапчук (2020) при использовании МКФ была изучена эффективность реабилитационных мероприятий по биопсихосоциальному состоянию у больных хроническими обструктивными болезнями легких, перенесших оперативное лечение на легких [10].

Применение МКФ, в частности Шкалы степени тяжести нарушений функций организма, для оценки эффективности санаторно-курортного лечения пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями было предложено М. Н. Мамедовым и М. О. Уманец (2021) [80]. Авторы полагают, что «... Использование категорий МКФ в практике российского врача для оценки медицинской эффективности СКЛ и качества жизни пациента позволит получить показатели, которые будут соответствовать общемировым стандартам и требованиям».

А. В. Берг и Г. О. Пенина (2021) в своем исследовании показали, что использование Шкалы степени тяжести нарушенных функций организма МКФ «...позволяет оптимизировать клиническую и реабилитационную диагностику» [14].

В целом, анкетирование пациентов с ХП, получивших этапное восстановительное лечение с применением ЛФФ, позволит определить эффективность терапевтических вмешательств.

Резюме

Таким образом, проведенный анализ отечественной и зарубежной по базам данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, РИНЦ и др., позволил констатировать актуальность темы настоящего диссертационного исследования по разработке немедикаментозных технологий в этапном восстановительном лечении ХП в стационарных и санаторно-курортных условиях с целью восстановления нарушенных функций ПЖ, физического и психического здоровья данного контингента больных.

ГЛАВА 2**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ****2.1. Дизайн исследования.**

Открытое рандомизированное контролируемое проспективное исследование проведено с 2015 по 2021 годы на базе терапевтического отделения МБУЗ ГКБ № 1 г. Краснодара, городских поликлиник г. Краснодара и гастроэнтерологического отделения Железноводской клиники филиала ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Железноводске.

В исследование было включено 95 пациентов с верифицированным в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями диагнозом «Хронический панкреатит в фазе обострения», поступивших на стационарное лечение в терапевтическое отделение МБУЗ ГКБ № 1 г. Краснодара. Пациенты были доставлены в приемное отделение больницы бригадами скорой медицинской помощи или по направлению из поликлиник с нарядами скорой помощи или при самостоятельном обращении. В приемном отделении всем больным проводились диагностические мероприятия, осмотр врача-терапевта, врача-гастроэнтеролога, врача-хирурга. После исключения острой хирургической патологии осуществлялась госпитализация в терапевтическое отделение.

Протокол исследования, сгенерированный совместно с врачом-терапевтом, врачом-гастроэнтерологом, врачом-хирургом, врачом-эндоскопистом и врачом-эндокринологом в соответствии с клиническими рекомендациями «Хронический панкреатит», разработанными Российским обществом хирургов, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Ассоциация хирургов-гепатологов Эндоскопическим обществом «РЭндО» (20.04.2021), был утвержден Этической комиссией ФГБУ ПГНИИК ФМБА России (протокол № 16 от 12.09.2015).

Критерии включения в исследование:

- больные с верифицированным диагнозом билиарнозависимого ХП, II-III стадии, средней степени тяжести, в стадии обострения, не нуждающиеся в оперативном лечении;

- уровень эластазы кала менее 200 мкг/мл;
- частое рецидивирование ХП (3-4 раза в год);
- пол: мужской и женский;
- возраст от 30 до 65 лет;

информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- общие противопоказания для проведения бальнео- и физиотерапевтических процедур;
- острый панкреатит;
- панкреонекроз;
- желчно-каменная болезнь;
- целиакия;
- синдром избыточного бактериального роста;
- алкогольный, инфекционный, аутоиммунный варианты ХП;
- опухоль и кисты ПЖ.

Критерии исключения из исследования:

- отказ от участия в исследовании;
- развитие выраженной бальнеореакции.

Исследования проведены в 2-х параллельных группах, сгенерированных методом простой рандомизации: 49 больных основной группы (ОГ) получали этапное восстановительное лечение в стационарных и санаторно-курортных условиях с применением ЛФФ, а 46 больных контрольной группы (КГ) – только стационарное лечение в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями.

Проведенные исследования были разделены в 2 этапа:

- на первом этапе была проведена оценка использования ЛФФ в комплексе стационарного лечения больных ХП;
- на втором этапе была определена эффективность санаторно-курортного лечения с применением ЛФФ в общем комплексе терапевтических мероприятий ХП.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

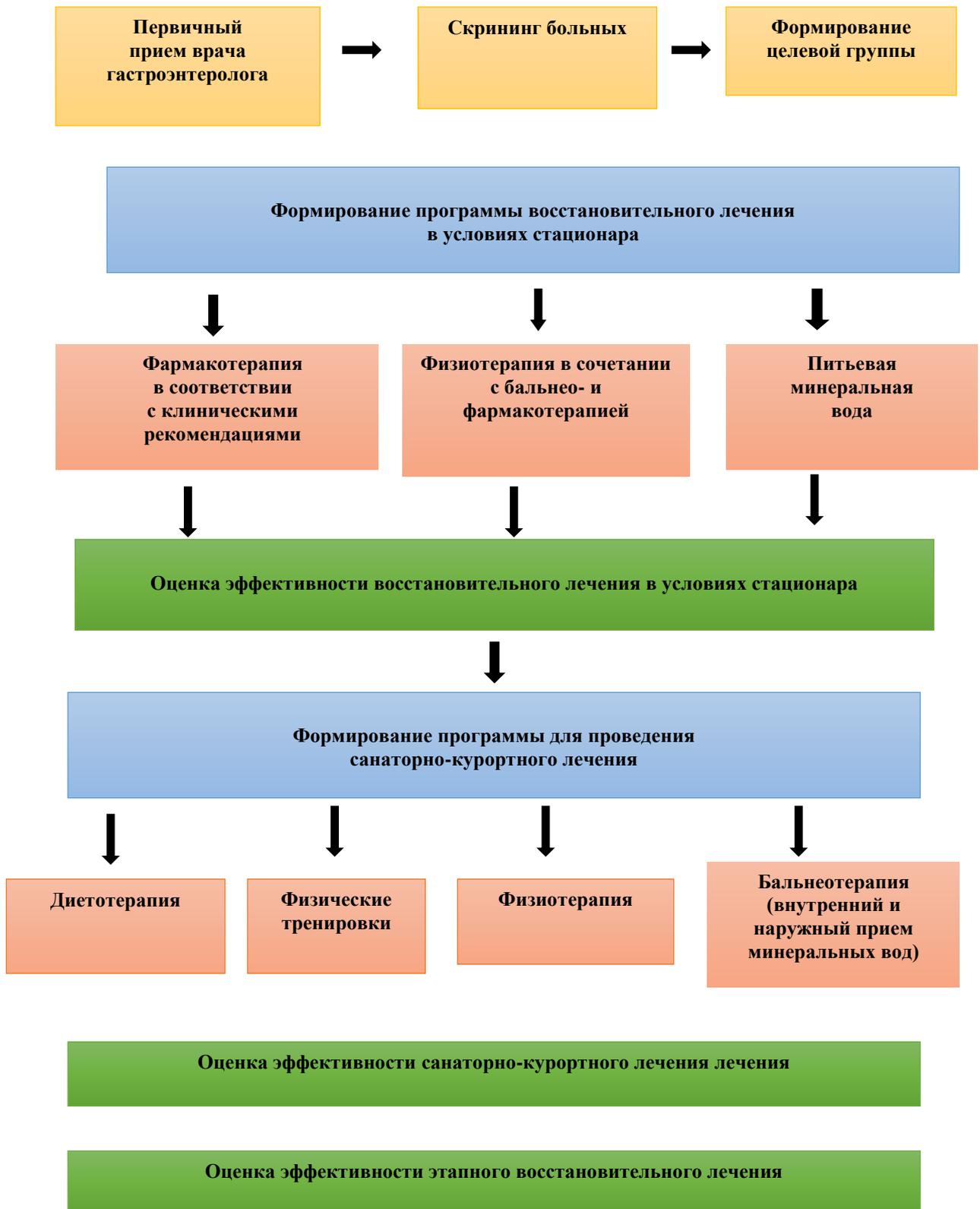


Рис. 1. Схема этапного реабилитационного лечения больных хроническим панкреатитом

Контроль эффективности лечения проводился в первые двое суток госпитализации и в динамике – непосредственно после стационарного лечения, после санаторно-курортного лечения и в отдаленном периоде (через 12 месяцев после санаторно-курортного лечения) по данным клинико-лабораторных и функциональных методов исследования, оценки КЖ, шкалы степени тяжести нарушений функций организма и данных анкетирования.

2.2. Методы исследования.

Оценка клинической симптоматики. Изучали следующие синдромы: болевой, экзокринной и инкреторной недостаточности, стеаторею, воспалительно-деструктивный и астеноневротический.

Для оценки уровня боли применяли Цифровую рейтинговую шкалу боли – Numeric rating scale (NRS), представляющую шкалу от 0 до 10, где 0 – отсутствие боли, 5 – умеренная боль и 10 – очень сильная боль.

Статус питания определяли по индексу массы тела (ИМТ). При этом в здоровой популяции он составил $22,16 \pm 1,62$ кг/м².

Копрограмма. Всем пациентам была проведена копрограмма – метод лабораторного исследования каловых масс с целью оценки физических свойств кала, а также методом микроскопии наличие переваренных и непереваренных мышечных волокон, нейтральных жиров, крахмала (внутри- и внеклеточного), йодофильной флоры. Оценка проводилась по балльной системе от 0 (отсутствие) до 5 (выраженные проявления) баллов.

Эластазный тест. Определение активности эластазы-1 в кале имеет преимущество в том, что тест сохраняет стабильность при прохождении по ЖКТ. Тест проводился иммуноферментным методом (с помощью моноклональных антител).

Изучение времени кишечного транзита было проведено посредством применения карболеновой пробы – больным назначалось 4 таблетки активированного угля с фиксацией времени визуального определения появления угля в кале и оценки времени пассажа карболена по кишечнику.

Изучение метаболического статуса больных проводилось посредством определения следующих показателей в сыворотке крови: оценка липидного обмена – по уровню общего холестерина, триглицеридов (ферментативным методом с наборами «Lachema» (Хорватия); углеводного обмена – с определением глюкозы крови (ферментативным глюкозооксидазным методом); печеночного метаболизма – посредством определения концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) кинетическим тестом, билирубина и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) – кинетическим колориметрическим методом; инсулина – с использованием реактивов фирмы «DRG» (Германия), кортизола – ООО «ХЕМА» (г. Москва, Россия).

Оценка ферментативной активности. Проведена оценка ферментативной активности по уровню альфа-амилазы (кинетическим колориметрическим методом) и липазы (энзиматическим колориметрическим методом).

Острофазовые показатели. Была также отслежена динамика концентрации белков острой фазы воспаления в сыворотке крови, синтез которых увеличивается в ответ на воспалительные процессы, вызванный активацией различных медиаторов (протеаз, простагландинов, лейкотриенов, гистамина и др.): С-реактивный белок (СРБ) количественным высокочувствительным методом, лактоферрин и сывороточный ферритин – иммуноферментным методом с применением реактивов «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Ультразвуковое исследование брюшной полости проводили на экспертном сканере широкого спектра применения Samsung Medison HS70A (Корея). В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Хронический панкреатит» (20.04.2021), у больных ХП определяли следующие ультразвуковые показатели ПЖ: размеры железы и её контуры; плотность паренхимы, диаметр протока железы и желчных протоков; состояние 12-перстной кишки.

Исследование качества жизни. Одним из критериев контроля лечения в настоящее время является оценка КЖ. При этом, согласно мнению Н. Барышниковой и соавт. (2013) специфические гастроэнтерологические опросники

позволяют оценить эффективность тактики лечения больных с заболеваниями органов пищеварения [12].

Для определения КЖ использовали унифицированный специфический опросник – Гастроинтестинальный индекс КЖ – GIQLI (Gastrointestinal quality of life index), состоящий из 36 вопросов, сгруппированных в 5 шкал: функциональное состояние, эмоциональное состояние, социальная активность, влияние лечения, болезнь-специфические вопросы (приложение 1). При этом оценка каждого параметра проводилась по пятибалльной шкале от 0 (худшие показатели) до 4 баллов (лучшие показатели), а суммарный показатель КЖ в норме равнялся 144 баллам.

Оценка безопасности применения лечебных физических факторов в комплексе восстановительного лечения больных хроническим панкреатитом.

В ходе проведенного исследования оценка нежелательных побочных эффектов (НПР) была проведена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто $\geq 10\%$; часто $\geq 1\%$, но $< 10\%$; нечасто $\geq 0,1\%$, но $< 1\%$; редко $\geq 0,01\%$, но $< 0,1\%$; очень редко $< 0,1\%$.

Оценка эффективности санаторно-курортного лечения. Изучение данного вопроса проводили с целью оценки санаторно-курортного этапа в общем комплексе лечебно-восстановительных мероприятий, для чего нами была разработана шкала оценки медико-социального статуса больных ХП (таблица 1, приложение 2), а также был применен опросник Picker Institute questions (таблица 2). Данный опросник состоит из 60 вопросов, из которых сформировано 7 шкал. Ключ: при количестве проблемных ответов 60% и более от общего количества вопросов в пределах одной шкалы это расценивается как наличие у пациента проблем по данному пункту.

Шкала оценки медико-социального статуса больных хроническим панкреатитом

ФИО _____

Пол _____

Возраст _____

Показатели	До лечения в санатории	После лечения в санатории	Через 1 год после лечения в санатории
длительность ремиссии			
частота приема обезболивающих препаратов			
частота приема ферментов			
интенсивность болевого синдрома, баллы			
частота стула в сутки, количество стула			
общий холестерин (ммоль/л)			
аланинаминотрансфераза (МЕ/л)			
аспартатаминотрансфераза (МЕ/л)			
инсулин (мкМЕ/мл)			
кортизол (нмоль/л)			
альфа-амилаза сыворотки крови, ЕД/л			
липаза сыворотки крови, МЕ/л			
фекальная эластаза-1, мкг/г			
удовлетворенность объемом и качеством санаторно-курортного лечения			
качество жизни			
функциональное состояние			
эмоциональное состояние			
социальная активность			
эффект от лечения			
болезнь-специфические симптомы			
Итоговый результат			

Таблица 2

Удовлетворенность пациентов качеством оказания стационарной помощи по шкале Picker Institute questions

Показатели	абс (%)
самоуважение	
качество проведенного лечения	
качество представленной информации	
физический комфорт	
эмоциональный комфорт	
качество представленных рекомендаций при выписке	

2.3. Методы лечения.

Методом простой рандомизации было сгенерировано 2 группы.

Пациенты КГ (n=46) получали стационарное лечение в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХП [5, 28, 53] на базе терапевтического отделения МБУЗ ГКБ №1 г. Краснодара в течение 12-14 дней:

- диетическое питание – диета 5п с физиологической нормой белка (1/3 – животного происхождения), с низкой энергетической ценностью (с ограничением жиров и углеводов), механически и химически щадящая, дробная (5-6 раз в сутки);

- Рабепразол по 40 мг 2 раза в сутки, внутривенно капельно, в течение 8 дней, с последующим переходом на капсулированные формы – по 20 мг, по 1 капсуле 2 раза в сутки, за 30 минут до еды;

- Креон 25000 ЕД по 1 капсуле с каждым приемом пищи;

- Дротаверин по 4,0 мл внутривенно капельно, в течение 8 дней;

- Кетопрофен по 20 мг в течение 3-5 дней;

- Гимекромон по 400 мг 3 раза в день, за 30-40 минут до еды;

- Amitriptilin по 25 мг 1 раз, в вечернее время.

- лекарственный электрофорез по Щербаку с 5% раствором мексидола (этилметилгидроксипиридина сукцината): препарат наносили на каждую прокладку раздвоенного электрода-анода (размер прокладок по 250 см²), который

располагали на шейные паравертебральные зоны, катод (размер прокладки 250 см²) – на пояснично-крестцовую область, первые 2 процедуры начинали с силы тока 6 мА при экспозиции 6 минут, затем силу тока увеличивали на 2 мА, а время – на 2 минуты; процедуры проводили через 1,5 часа после приема пищи, экспозицией – 10 минут, ежедневно, курс – 6 процедур.

В амбулаторных условиях (в поликлиниках г. Краснодара) пациентам КГ была продолжена фармакотерапия Рабепразолом по 10 мг, по 1 капсуле 2 раза в сутки и Гимекроном по 400 мг 3 раза в день, за 30-40 минут до еды, в течение 18 дней.

Пациенты ОГ (n=49) получали этапное восстановительное лечение –

- стационарное лечение проводилось в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХП [5, 53] и дополнительно они получали маломинерализованную МВ в виде внутреннего приема и электрофорезирования по митигированным методикам:

- диетическое питание – диета 5п с физиологической нормой белка (1/3 – животного происхождения), с низкой энергетической ценностью (с ограничением жиров и углеводов), механически и химически щадящая, дробная (5-6 раз в сутки);

- Рабепразол по 40 мг 2 раза в сутки, внутривенно капельно, в течение 8 дней, с последующим переходом на капсулированные формы – по 20 мг, по 1 капсуле 2 раза в сутки, за 30 минут до еды;

- Креон 25000 ЕД по 1 капсуле с каждым приемом пищи;

- Дротаверин по 4,0 мл внутривенно капельно, в течение 8 дней;

- Кетопрофен по 20 мг в течение 3-5 дней;

- Гимекромон по 400 мг 3 раза в день, за 30-40 минут до еды;

- Амитриптилин по 25 мг 1 раз, в вечернее время.

С 3-4-го дня в программу лечения были включены:

- внутренний прием бутилированной маломинерализованной (3,6 г/л) слабоуглекислой сульфатно-гидрокарбонатной кальциево-натриевой МВ

«Славяновская», из расчета 2,0-2,5 мл на кг массы тела, медленно, 3 раза в день, за 30 минут до еды, температурой – 40-42 С;

- лекарственный электрофорез по Щербаку: первые 6 процедур – электрофорез 5% раствора мексидола, препарат наносили на каждую прокладку раздвоенного электрода-анода (размер прокладок по 250 см²), который располагали на шейные паравертебральные зоны, катод (размер прокладки 250 см²) – на пояснично-крестцовую область, первые 2 процедуры начинали с силы тока 6 мА при экспозиции 6 минут, затем силу тока увеличивали на 2 мА, а время – на 2 минуты; процедуры проводили через 1,5 часа после приема пищи, экспозицией – 10 минут, ежедневно, курс – 6 процедур; вторые 6 процедур проводили с применением МВ «Славяновская» на оба электрода – раздвоенный электрод-анод устанавливали на шейно-воротниковую зону, катод – на пояснично-крестцовую область, при силе тока - 10 мА, экспозиции – 10 минут, через 1,5 часа после приема пищи, ежедневно, 6 процедур на курс лечения;

• санаторно-курортное лечение проводилось непосредственно после выписки из стационара (не позднее 4-6 дней) на базе гастроэнтерологического отделения Железноводской клиники ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Железноводске в течение 18 дней:

- диетическое питание – диета 5п, высокобелковая, с умеренным ограничением жиров и углеводов, механически и химически щадящая, дробная (4-5 раз в сутки);

- лечебная физкультура (ЛФК) групповая при заболеваниях печени;

- питьевая маломинерализованная слабоуглекислая сульфатно-гидрокарбонатная кальциево-натриевая МВ «Славяновская» из расчета 2,5-3,0 мл на кг массы тела 3 раза в день за 30-40 минут до еды, температурой – 40-42 С;

- Рабепразол по 10 мг, по 1 капсуле 2 раза в сутки;

- Гимекромон 400 мг, по 1 таблетке 3 раза в день, на фоне питьевой минеральной воды;

- углекислые минеральные ванны с МВ «Славяновская», температурой 36-37°С, экспозицией – 15 минут, через день, № 8 на курс лечения;

- грязевые аппликации на шейно-воротниковую зону по митигированной методике, температурой – 36-37°C, продолжительностью 12 минут, через день, курс лечения – 8 процедур.

Для питьевого и бальнеолечения использовалась слабоуглекислая сульфатно-гидрокарбонатная кальциево-натриевая МВ «Славяновская» (бальнеозаключение).

Для грязелечения применялась иловая сульфидная грязь озера Тамбукан (бальнеозаключение).

2.4. Критерии эффективности лечебно-восстановительных технологий на стационарном и санаторно-курортном этапах.

Контроль эффективности стационарного лечения проводился в первые двое суток госпитализации и в динамике – непосредственно после стационарного лечения по следующим критериям:

- динамике клинических показателей;
- оценке моторной функции кишечника с использованием карболеновой пробы;
- оценке метаболического статуса по динамике некоторых показателей углеводного, жирового обмена;
- восстановлению внешнесекреторной функции ПЖ;
- оценке КЖ с использованием опросника GIQLI;
- количеству дней госпитализации.

Контроль эффективности санаторно-курортного лечения и отдаленные наблюдения оценивались по следующим критериям:

- оценка КЖ с использованием опросника GIQLI;
- оценка медико-социального статуса больных ХП посредством использования разработанной нами шкалы (таблица 1).

2.5. Статистический анализ материалов исследования.

Статистический анализ был проведен с использованием стандартных математических программ STATISTICA, версия 13.0 и Office-приложение «Microsoft Excel 2010». Соответствие данных нормальному распределению было проведено по критерию Колмогорова-Смирнова; сопоставление количественных показателей – по коэффициенту корреляции Пирсона (r); сравнение клиничко-лабораторных и функциональных показателей в различные сроки восстановительного лечения – по дисперсионному критерию Фишера и критерию Стьюдента. По критерию Пирсона и непараметрическому критерию Спирмена осуществляли корреляционный анализ. Для ненормально распределенных количественных параметров применяли непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Различия считали достоверными при вероятности ошибки не ниже $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В ФАЗЕ ОБОСТРЕНИЯ В ИСХОДНОМ СОСТОЯНИИ

Клиническая характеристика больных хроническим панкреатитом.

В настоящем исследовании приняли участие 95 больных с верифицированным диагнозом билиарнозависимого ХП, средней степени тяжести, в стадии обострения, не нуждающихся в оперативном лечении.

Среди пациентов, как представлено на рисунке 2, мужчины составили – 46 из 95 (48,42%) человек, женщин, соответственно было 49 (51,58%). Средний возраст составил $53,7 \pm 2,83$ года.

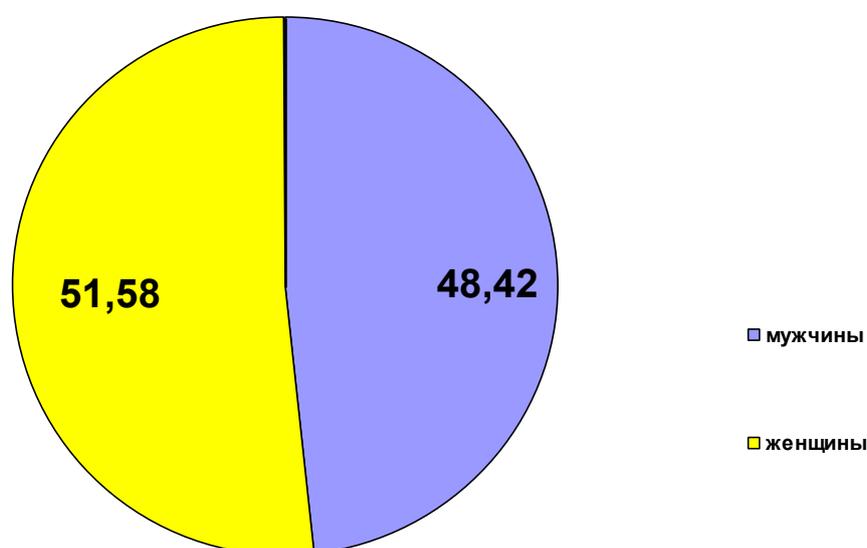


Рис. 2. Гендерная характеристика больных хроническим панкреатитом.

А. Ю. Ямлихановой (2010) при определении факторов риска развития ХП была выявлена высокая частота курения и умеренного употребления алкоголя, чаще у мужчин, прямо коррелирующие со степенью тяжести патологического процесса [156].

В нашем исследовании, как представлено на рисунке 3, данные результаты были подтверждены: табакокурению были подвержены 39 (41,05%) человек, злоупотреблению алкоголем – 54 (56,84%), преимущественно это были мужчины ($r=+0,64$; $p<0,001$). Это согласуется с мнением О. В. Ефимовой (2020), которой была установлена прямая взаимосвязь между интенсивностью болевого синдрома

и табакокурением, при этом чем выше был индекс курильщика, тем более была выражена экскреторная недостаточность ПЖ [49].

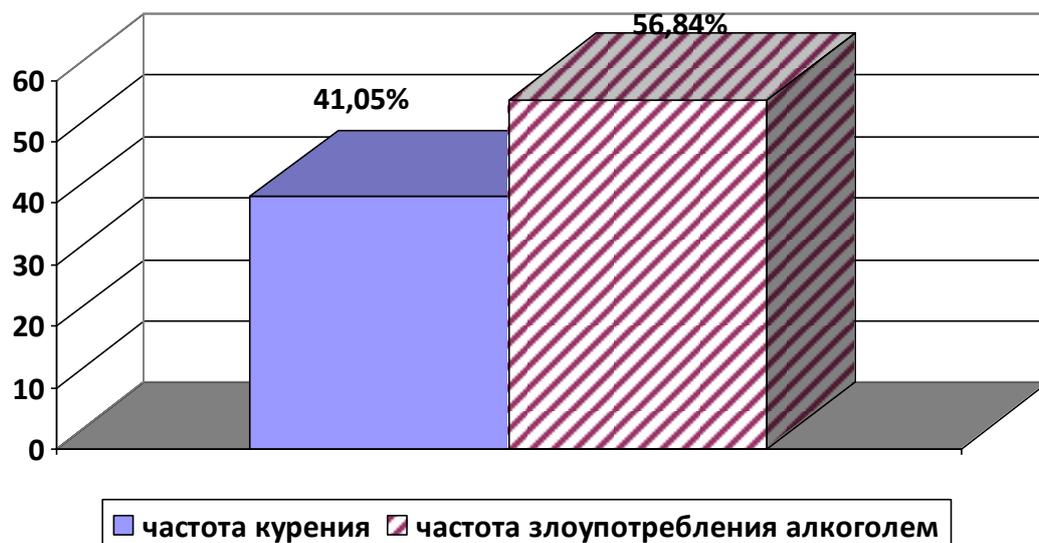


Рис. 3. Частота курения и злоупотребления алкоголем у больных хроническим панкреатитом.

Во всех 100% случаев у пациентов была выявлена коморбидная патология. При этом сопутствующие заболевания органов пищеварения определялись во всех 100% случаев, что представлено в таблице 3. Наиболее часто встречались заболевания билиарной системы: хронический бескаменный холецистит (60,0%), постхолецистэктомический синдром (24,21%), хронический гепатит (12,63%). Функциональные нарушения выявлялись у подавляющего числа больных: дискинезия желчевыводящих путей – отмечалась у 72,63% больных, синдром раздраженного кишечника – у 33,68%. Патология верхних отделов ЖКТ в виде язвенной болезни двенадцатиперстной кишки определялась в 11,58% случаев, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – в 37,89%, хронический гастродуоденит – в 56,84%.

Из других соматических заболеваний у наблюдаемых нами больных в анамнезе отмечались ишемическая болезнь сердца (14,74%), артериальная гипертензия I-II стадии (23,16%), сахарный диабет (16,84%).

Таблица 3

Частота сопутствующих заболеваний органов пищеварения у больных хроническим панкреатитом

Нозология	Больные хроническим панкреатитом
-----------	----------------------------------

	(n=95) абс (%)
Хронический бескаменный холецистит	57 (60,0)
Постхолецистэктомический синдром	23 (24,21)
Хронический гепатит	12 (12,63)
Дискинезия желчевыводящих путей	69 (72,63)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	36 (37,89)
Хронический гастродуоденит	54 (56,84)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	11 (11,58)
Синдромы оперированного желудка	8 (8,42)
Синдром раздраженного кишечника	32 (33,68)

В работе С. В. Беляковой (2019) представлено, что для билиарнозависимого ХП характерны более длительный анамнез болезни, высокая частота неосложненных форм (65%) и, что важно, более редкая частота развития сахарного диабета [13]. По данным А. Amodio et al. (2020) сахарный диабет у пациентов с ХП диагностируется в 47% случаев, V. K. Singh et al. (2019) – в 38-40% [158, 205]. Это подтвердилось и в нашем исследовании: сахарный диабет 2 типа в анамнезе был выявлен у 26 (27,37%) человек, причем это были лица старших возрастных групп ($r=+0,69$; $p<0,001$).

Клиническая симптоматика.

Клиническая симптоматика у больных хроническим панкреатитом в первые 2-е суток стационарного лечения представлены в таблице 4 и на рисунке 4.

При поступлении в стационар у всех 100% больных определялся болевой синдром: боли в эпи- и мезогастральной области живота были давящего, жгучего характера, связаны с погрешностями в диете – приемом алкоголя ($r=+0,71$; $p<0,001$), жирной жареной пищи ($r=+0,62$; $p<0,001$), в подавляющем большинстве сопровождались рвотой ($r=+0,56$; $p<0,001$).

При пальпации живота определялась умеренная болезненность в зоне Шоффара и точке Дежардена (при воспалении головки ПЖ), зоне Губергрица-Скульского (при воспалении тела ПЖ), точке Мейо-Робсона (при воспалении хвоста ПЖ), более чем в половине случаев (70,53%) носили опоясывающий характер.

Интенсивность болевого синдрома определяли по NRS, при этом 69 (72,63%) больных оценивали боль как умеренную, что составило $4,32 \pm 0,06$ балла и 26 (27,37%) – очень сильную боль – $7,66 \pm 0,11$ балла, достоверно выше референсных значений.

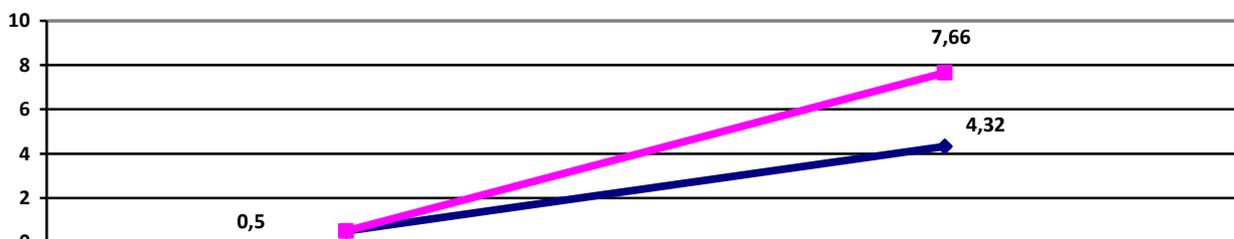


Рис. 4. Уровень боли по Цифровой рейтинговой шкале у больных хроническим панкреатитом в первые 2-е суток стационарного лечения

Диспепсический синдром определялся у 86 (90,53%) больных. На снижение аппетита предъявляли жалобы 82 из 95 (86,32%) больных. Тошнота отмечалась у 64 (67,37%) пациентов, рвота (на высоте боли) – у 38 (40,0%), чаще у лиц, злоупотребляющих алкоголем ($r=+0,48$; $p<0,001$). На вздутие, урчание в животе жаловались 83 (87,37%) наблюдаемых.

Похудание отмечали 54 (56,84%) пациента, причем редукция массы тела за последние 2-3 года составила в среднем $6,12 \pm 0,14$ кг. Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил $22,38 \pm 1,93$ кг/м². Это свидетельствует о риске развития сопутствующих заболеваний соответствующий аналогичному показателю в здоровой популяции.

Диарея в виде нарушений стула более 3 раз в сутки (стул неприятного запаха, трудно смываемый) отмечена у 81 из 95 (85,26%) человек, причем проявления усиливались при психоэмоциональной перегрузке ($r=+0,62$; $p<0,001$).

Проявления воспалительно-деструктивного синдрома в виде желтухи и зуда кожи наблюдались в среднем у 43,15% больных, в большей степени у лиц с сопутствующей билиарной патологией ($r=+0,56$; $p<0,001$), чаще у мужчин ($r=+0,51$; $p<0,001$).

При анализе проявлений астенического синдрома общая слабость определялась в 92,63% случаев, раздражительность – в 65,26%, нарушения сна – в

половине (49,47%). У 78 из 95 (82,11%) больных выявлены умеренно выраженные тревожно-депрессивные расстройства, причем преобладали они у женщин ($r=+0,51$; $p<0,001$), у лиц с сопутствующим сахарным диабетом ($r=+0,48$; $p<0,001$).

Таблица 4

Клиническая симптоматика у больных хроническим панкреатитом в первые 2-е суток стационарного лечения

Клинические синдромы	Клинические симптомы	Больные хроническим панкреатитом (n=95) абс (%)
Болевой		95 (100,0)
	болезненность в зоне Шоффара и точке Дежардена	80 (84,95)
	болезненность в зоне Губергрица-Скульского, в точке Мейо-Робсона	71 (74,74)
	опоясывающие	67 (70,53)
Диспепсия		86 (90,53)
	снижение аппетита	82 (86,32)
	рвота	38 (40,0)
	тошнота	64 (67,37)
	метеоризм	83 (87,37)
Диарея	стул 3-4 раза в сутки, неприятного запаха, трудно смываемый	81 (85,26)
Похудание		54 (56,84)
Воспалительно-деструктивный	желтуха, кожный зуд	73 (76,84)
Астенический		91 (95,79)
	слабость,	88 (92,63)
	раздражительность	62 (65,26)
	нарушения сна	47 (49,47)
	тревога / депрессия	78 (82,11)

По данным копрограммы во всех 100% случаев наблюдений определялись проявления креатореи и стеатореи: среднее количество непереваренных мышечных волокон составило $3,56\pm 0,18$ баллов, нейтрального жира – $3,74\pm 0,15$ баллов, что соответствовало средней степени тяжести ХП ($r=+0,44$; $p<0,001$).

Проведение эластазного теста выявило умеренную внешнесекреторную недостаточность ПЖ во всех 100% случаев наблюдений: – активность эластазы-1 в кале составила $136\pm 9,91$ мкг/г, что свидетельствовало о средней степени тяжести ХП ($r=+0,44$; $p<0,001$).

Данные карболеновой пробы. Для определения моторики кишечника была проведена карболеновая проба, результаты которой выявили у 73 из 95 (76,84%) нарушение транзита по кишечнику (рис. 5). При этом среднее время транзита по кишечнику составило $9,16 \pm 0,15$ часа, что прямо коррелировало с интенсивностью болевого синдрома ($r=+0,62$; $p<0,001$), приемом алкоголя ($r=+0,78$; $p<0,001$), с выраженностью диареи ($r=+0,62$; $p<0,001$). Следует отметить тождественность полученных нами результатов с данными В. И. Егорова и соавт. (2007), Н. G. Veger et al. (2007), которые объясняют снижение моторики кишечника приемом обезболивающих препаратов, что отмечали и наши пациенты [41, 161].

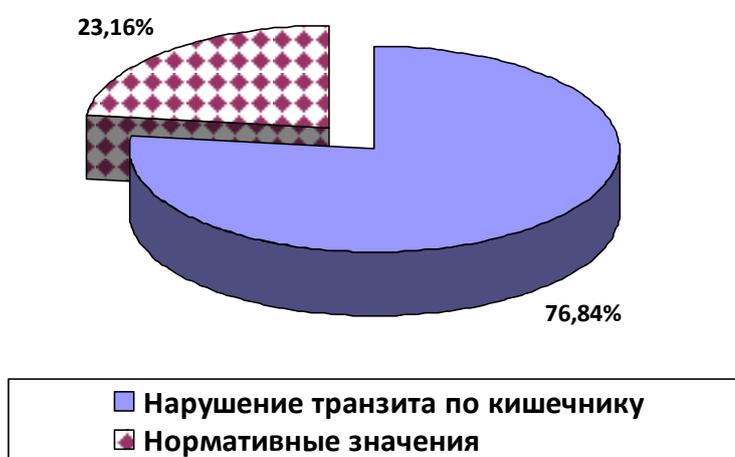


Рис. 5. Показатели показателей моторно-эвакуаторной функции кишечника по данным карболеновой пробы у больных хроническим панкреатитом в первые 2-е суток стационарного лечения

Показатели метаболизма, ферментативной активности и белков острой фазы.

Метаболические показатели у больных ХП в первые 2-е суток стационарного лечения представлены в таблице 5. Анализ метаболических показателей выявил их отклонения от референсных значений в 2,5-3 и более раз ($p<0,01$).

Гиперлипидемия была выявлена у 76,84% больных, при этом уровень холестерина был выше референсных значений в 1,48 ($p<0,01$) раз, триглицеридов – в 1,89 ($p<0,01$), при этом гиперхолестеринемия находилась в высокой взаимосвязи с тяжестью ХП ($p<0,001$; $r=+0,61$).

Проявления цитолитического синдрома отмечались у 70,53% больных: концентрация АЛТ превышала референсные значения в 4,70 ($p<0,01$) раз, АСТ – в 4,72 ($p<0,01$), ГГТП – в 4,22 раза ($p<0,01$).

Холестатический синдром определялся в 66,32% случаев в виде повышения уровня билирубина в 5,04 раза ($p<0,01$), ЩФ – в 2,64 ($p<0,01$) в сравнении с референсными значениями, что прямо коррелировало с интенсивностью воспалительно-деструктивного синдрома ($r=+0,69$; $p<0,001$), причем чаще у лиц с сопутствующей билиарной патологией ($r=+0,54$; $p<0,001$).

О напряжении стрессмобилизирующих систем организма у наблюдаемых пациентов свидетельствовало снижение концентрации инсулина в 1,70 ($p<0,01$) раз и повышение кортизола в 1,80 ($p<0,01$) раз. Проведенный матричный анализ показал положительную взаимосвязь между выраженностью болевого синдрома и кортизола ($r=+0,71$; $p<0,001$) и обратную – с уровнем инсулина ($r=-0,78$; $p<0,001$).

Базальный уровень глюкозы в сыворотке крови в среднем составил $6,51\pm 0,15$ ммоль/л. При изучении показателей углеводного обмена у 28 (29,47%) определялось незначительное повышение Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, что свидетельствовало о развитии нарушений инсулинорезистентности и риске развития сахарного диабета у наблюдаемых нами больных.

Уровень гликозилированного гемоглобина (Hb A1c) составил $\leq 6,5\%$, что соответствует референсным значениям и позволило в дальнейшем не проводить исследование. Следует отметить, что соответствие нормативным значениям показателей углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа объясняется регулярным приемом ими метформина.

Гиперферментемия определялась во всех случаях, превышала референсные значения в среднем в 2 ($p<0,01$) раза: концентрация альфа-амилазы была увеличена в 3,19 ($p<0,01$) раза, липазы – в 3,15 ($p<0,01$) раз, что указывало на активность патологического процесса и находилось в прямой зависимости от болевого синдрома ($r=+0,78$; $p<0,001$).

Изучение концентрации белков острой фазы отмечалось во всех случаях: в сравнении с референсными значениями уровень сывороточного ферритина был

выше в среднем в 3,19 ($p<0,01$) раза, лактоферрина – в 2,74 ($p<0,01$), СРБ – в 3,33 ($p<0,01$) раза, что четко коррелировало с интенсивностью болевого синдрома ($r=+0,65$; $p<0,001$), уровнем АЛТ ($r=+0,61$; $p<0,001$), альфа-амилазы ($r=+0,64$; $p<0,001$) и в целом свидетельствовало о тяжести состояния пациента.

Таблица 5

**Показатели метаболизма, ферментативной активности
и белков острой фазы у больных хроническим панкреатитом
в первые 2-е суток стационарного лечения**

Показатели	Больные хроническим панкреатитом (n=95) M±m
общий холестерин (ммоль/л)	6,81±0,15
триглицериды (ммоль/л)	2,14±0,06
аланинаминотрансфераза (МЕ/л)	124±4,81
аспартатаминотрансфераза (МЕ/л)	128±5,23
гамма-глутамилтранспептидаза (Ед/л)	138±5,46
билирубин (мкмоль/л)	78,61±3,46
щелочная фосфатаза (Ед/л)	196±3,83
инсулин (мкМЕ/мл)	8,56±0,14
кортизол (нмоль/л)	592±36,43
глюкоза (ммоль/л)	6,51±0,15
альфа-амилаза (ЕД/л)	149±4,72
липаза (МЕ/л)	104±3,26
С-реактивный белок (мг/л)	0,20±0,08
сывороточный ферритин (нг/мл)	376±16,76
лактоферрин (нг/мл)	2848±21,85

УЗИ органов брюшной полости. У всех наблюдаемых при УЗИ, как представлено в таблице 6, отмечались изменения: у 89 (93,68%) больных определялось увеличение размеров ПЖ, у 81 (85,26%) – повышение плотности ткани железы неомогенного характера, у 89 (93,68%) – неровные нечеткие контуры. Расширение Вирсунгова протока определялось в 25,26% случаев, желчных протоков – в 65,26%, более всего при превалировании патологического процесса в головке железы ($r=+0,62$; $p<0,001$).

Матричный корреляционный анализ показал прямую зависимость от локализации боли при пальпировании живота: при увеличении головки железы более всего отмечалась боль в зоне Шоффара и точке Дежардена ($r=+0,51$; $p<0,001$), при воспалении хвоста ПЖ – точке Мейо-Робсона ($r=+0,49$; $p<0,001$).

Частота изменений ультразвуковых показателей поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом

Показатели	Больные хроническим панкреатитом (n=95) abs (%)
увеличение размеров	89 (93,68)
повышенная плотность паренхимы	81 (85,26)
нечеткость контуров	89 (93,68)
расширение Вирсунгова протока	24 (25,26)
расширение желчных протоков	62 (65,26)

Оценка качества жизни по Гастроинтестинальному индексу (GIQLI) показала у всех 100% больных до начала проведения лечебно-восстановительных мероприятий снижение КЖ в 1,81 раза ($p < 0,01$) в сравнении с данными в здоровой популяции (таблица 7) – общая сумма в среднем составила $79,37 \pm 1,68$ баллов, что достоверно значимо меньше максимально возможных баллов в общей популяции. При этом отмечались обратные коррелятивные взаимосвязи с интенсивностью болевого ($r = -0,56$; $p < 0,001$) и дискинетического ($r = -0,54$; $p < 0,001$) синдромов, гиперферментемией $r = -0,61$; $p < 0,001$). Это соотносится с данными Н. Б. Губергриц (2005-2019), Е. А. Крыловой и соавт. (2019), работы которых установили обратная зависимость КЖ от длительности заболевания и интенсивности боли [33, 36, 67].

Таблица 7

Показатели качества жизни по опроснику GIQLI в первые 2-е суток стационарного лечения

Лечебные группы	Больные хроническим панкреатитом (n=95) M±m
функциональное состояние	$9,57 \pm 0,12$
эмоциональное состояние	$8,11 \pm 0,14$
социальная активность	$9,21 \pm 0,07$
эффект от лечения	$0,58 \pm 0,05$
болезнь-специфические симптомы	$51,90 \pm 2,74$
Итоговый результат	$79,37 \pm 4,68$

Резюме

Проведенное в первые 2-е суток госпитализации обследование показало, что в исследовании включен однотипный (сопоставимый по клиническим и параклиническим признакам) контингент больных с верифицированным диагнозом билиарнозависимого ХП, средней степени тяжести, в стадии обострения, не нуждающихся в оперативном лечении. Из анамнеза выявлено, что рецидивирование заболевания отмечалось 3-4 раза в год. Клинико-лабораторное и инструментальное обследование выявило наличие у больных длительного болевого синдрома, гиперферментемии, дискоординации стресс-лимитирующих систем, нарушения функции ПЖ, ухудшения КЖ. Это позволило провести дальнейшие исследования по разработке немедикаментозных технологий в комплексе этапных восстановительных мероприятий в соответствии с утвержденным клиническим протоколом.

ГЛАВА 4

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ

В данной главе представлены результаты восстановительного лечения больных ХП в фазе обострения на стационарном этапе с комплексным применением фармакотерапии и МВ в виде внутреннего приема и электрофоретирования (ОГ) в сравнении с применением лечения в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями (КГ) [5, 53].

4.1. Динамика клинико- лабораторных и функциональных показателей у больных хроническим панкреатитом при комплексном восстановительном лечении.

Динамика клинических показателей. Динамика клинических показателей представлена в таблице 8 и на рисунке 6. Следует отметить, что снижение интенсивности болевого синдрома в ОГ произошло в 93,88% ($p<0,01$) случаев, в КГ – в 86,96% ($p<0,01$). Причем в обеих группах не наблюдалось пациентов, предъявлявших жалобы на очень сильную боль. Интенсивность болевого синдрома по шкале NRS в среднем у пациентов ОГ снизилась к концу стационарного лечения в 3,56 раза ($p<0,01$), причем у пациентов с умеренной болью показатели достигли референсных значений. В КГ снижение выраженности болевого синдрома произошло также с высокой степенью достоверности – в 2,89 ($p<0,01$) раза.

Снижение выраженности диспепсических проявлений в ОГ произошло у 88,89% ($p<0,01$) пациентов, в КГ – у 82,93% ($p<0,01$). Более всего отмечалось нивелирование рвоты и тошноты уже на 3-4-й дни нахождения в стационаре, а вздутие, урчание в животе держались дольше.

Диарея к концу курса лечения существенно уменьшилась у 93,88% ($p<0,01$) больных ОГ и 89,13% ($p<0,01$) – КГ. Однако обращает на себя внимание частота стула, которая в ОГ уменьшилась в 1,94 ($p<0,01$) раза (с $3,59\pm 0,14$ до $1,85\pm 0,16$), а в КГ – в 1,45 ($p<0,01$) раза (с $3,43\pm 0,18$ до $2,36\pm 0,17$).

У 35,71% пациентов ОГ наблюдалась незначительная прибавка в весе, составившая $1,42\pm 0,83$ кг, тогда как в КГ аналогичные показатели составили 30,43% и $0,89\pm 0,68$ кг. Соответственно ИМТ при этом незначительно повысился: в ОГ с $22,16\pm 1,77$ до $22,91\pm 1,85$ кг/м², в КГ – с $22,43\pm 1,69$ до $22,88\pm 1,93$ кг/м².

Интенсивность зуда и желтухи снизилась в 94,74% ($p<0,01$) случаев в ОГ и в 91,43% ($p<0,01$) – КГ. И только у 3 (6,52%) пациентов КГ и 2 (4,08%) отмечалась к концу лечения иктеричность склер.

Проявления астенического синдрома уменьшились у 91,49% ($p<0,01$) пациентов ОГ и 84,09% ($p<0,01$) – КГ. Более всего пациенты обеих групп отмечали регрессию нарушений сна, раздражительности, общей слабости.

Следует особо остановиться на сроках купирования клинических синдромов: в ОГ положительный эффект от лечения наступил уже на 3-4-е сутки (в среднем $3,64\pm 0,87$ дня), что было достоверно значимо (в 1,53 раза; $p<0,05$) в сравнении с динамикой в КГ, где пациенты отмечали улучшение только на 5-6-е (в среднем $5,58\pm 0,77$ дня).



Рис. 6. Динамика нивелирования болевого синдрома у больных хроническим панкреатитом

Примечания: достоверность различий до и после лечения ** – $p<0,01$.

Таблица 8

Динамика клинических показателей у больных хроническим панкреатитом

Клинические синдромы	Контрольная группа (n=46)		Основная группа (n=49)	
	до лечения абс (%)	после лечения абс (%)	до лечения абс (%)	после лечения абс (%)
Абдоминальная боль	46 (100,0)	6 (13,04)**	49 (100,0)	3 (6,12)***
Диспепсия	41 (89,13)	7 (15,22)**	45 (91,84)	5 (10,20)**
Диарея	39 (84,78)	8 (17,39)**	42 (85,71)	6 (12,24)**
Похудание	26 (56,52)	19 (41,30)*	28 (57,14)	18 (36,73)*
Воспалительно-деструктивный синдром	35 (76,09)	3 (6,52)**	38 (77,55)	2 (4,08)**
Астенический	44 (95,65)	7 (15,22)**	47 (95,92)	4 (8,16)***

Примечания: достоверность различий до и после лечения * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; достоверность различий относительно показателей КГ " – $p < 0,05$.

Более высокая эффективность разработанной нами медицинской технологии лечения больных ХП объясняется нами следующим: во-первых, ЛФФ действуют как модуляторы действия лекарственных препаратов, во-вторых – однонаправленные эффекты используемых ЛФФ и лекарственных препаратов обеспечивают взаимопотенцирование лечебных эффектов, в-третьих – ЛФФ воздействуют на различные механизмы заболевания, то есть обладают компарантностью [58, 104, 132, 133, 134]. При этом, в основе лечебных эффектов МВ лежит их способность через гастроэнтеро-панкреатическую нейроэндокринную систему нейтрализовывать действие соляной кислоты в проксимальных отделах ЖКТ, что особенно важно при ХП.

Динамика данных копрологического исследования. При копрологическом исследовании у больных ОГ отмечалась достоверно значимая положительная динамика в сравнении с исходными значениями: уровень креатореи снизился в 2,64 ($p < 0,01$) раза, стеатореи – в 3,70 ($p < 0,01$). Это свидетельствовало об адекватно назначенной ЗФТ, фармакологический потенциал которой был усилен назначением МВ в виде внутреннего приема и электрофорезирования. В КГ динамика была существенно ниже ($p < 0,05$): снижение креатореи и стеатореи произошло в 1,42 ($p < 0,01$) и в 1,57 ($p < 0,01$) раза.

Динамика данных копрологического исследования представлена в таблице 9.

Таблица 9

Динамика данных копрограммы у больных хроническим панкреатитом (M±m)

Клинические синдромы	Контрольная группа (n=46)		Основная группа (n=49)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
мышечные переваренные волокна	2,36±0,16	2,58±0,14	2,41±0,13	2,69±0,22
мышечные непереваренные волокна	3,43±0,18	2,41±0,22**	3,59±0,15	1,36±0,19***
нейтральный жир	3,62±0,16	2,31±0,20**	3,74±0,18	1,02±0,09***

Примечания: достоверность различий до и после лечения ** – $p < 0,01$; достоверность различий относительно показателей КГ " – $p < 0,05$.

Динамика данных эластазного теста также свидетельствовала о целесообразности разработанной нами технологии. Так, уровень эластазы-1 в кале у пациентов ОГ повысился в 1,71 ($p < 0,01$) раз, что свидетельствовало о восстановлении внешнесекреторной функции ПЖ. В КГ улучшение произошло в 1,43 ($p < 0,01$) раза, но не достигло референсных значений. При этом механизмы улучшения также были связаны с адекватно подобранной ЗФТ, усиленной под действием комплексного применения ЛФФ.

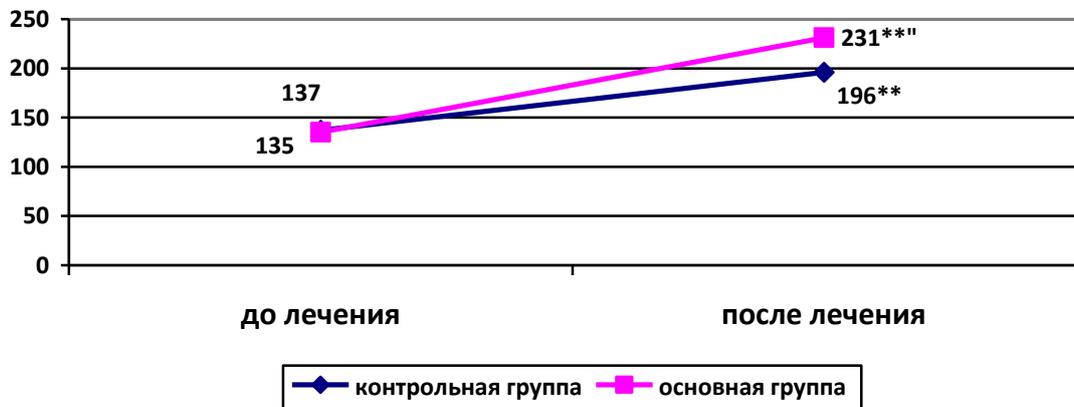


Рис. 7. Динамика данных эластазного теста у больных хроническим панкреатитом

Примечания: достоверность различий до и после лечения ** – $p < 0,01$.

Динамика показателей карболеновой пробы. Сравнительное изучение показателей карболеновой пробы также продемонстрировало преимущество разработанной нами новой методики лечения больных ХП (таблица 10, рис. 8). Коррекция нарушений транзита по кишечнику в ОГ произошла в 84,21% ($p < 0,01$) случаев при достоверно значимом увеличении времени кишечного транзита в 1,35 ($p < 0,05$) раз. В КГ динамика была сопоставима: улучшение произошло в 77,14% ($p < 0,01$) случаев в 1,28 ($p < 0,05$) раз. Существенное замедление времени транзита по кишечнику в обеих группах объясняется применением адекватной обезболивающей, антисекреторной, спазмолитической терапии пациентам в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями, а незначительное преимущество данных показателей в ОГ – применением МВ внутрь и в виде

электрофоретирования, а именно уменьшением нежелательной гиперстимуляции панкреатической секреции (за счет ее ощелачивающего эффекта) и ее регуляторным действием на моторно-эвакуаторную и секреторную функции кишечника под воздействием маломинерализованной МВ, а также анальгетическим, миорелаксирующим, спазмолитическим эффектами гальванизации [27, 60, 94, 127].

Таблица 10

Динамика показателей моторно-эвакуаторной функции кишечника по данным карболеновой пробы у больных хроническим панкреатитом

Показатели	Контрольная группа (n=46) M±m		Основная группа (n=49) M±m	
	Время кишечного транзита, ч	9,21±0,13	11,83±1,64*	9,12±0,16

Примечания: достоверность различий до и после лечения ** – p<0,05.



Рис. 8. Частота улучшения моторно-эвакуаторной функции кишечника по данным карболеновой пробы у больных хроническим панкреатитом

Примечания: достоверность различий до и после лечения ** – p<0,01.

Динамика показателей метаболизма, ферментативной активности и белков острой фазы у больных хроническим панкреатитом. Положительная динамика показателей печеночного метаболизма при сравнительном анализе оказалась по многим показателям существенно выше в ОГ по отношению к данным в КГ. Так, уровень холестерина в сыворотке крови у больных ОГ снизился в 1,40 (p<0,05) раза, триглицеридов – в 1,59 (p<0,01) раза, достоверно значимо по отношению к аналогичным показателям в КГ, где отмечалась только тенденция к улучшению показателей липидного обмена.

С такой же достоверностью отмечалась и динамика показателей цитолитического синдрома. Так у больных ОГ уровень АЛТ в сравнении с исходными значениями снизился в 3,95 ($p < 0,01$) раза, АСТ – в 3,83 ($p < 0,01$), ГГТП – в 3,78 ($p < 0,01$) раза причем по отдельным показателям значительнее, чем в КГ. В группе контроля снижение аналогичных показателей также было достоверно по отношению к исходным значениям и уменьшение составило, соответственно, 3,16 ($p < 0,01$), 3,20 ($p < 0,01$) и 3,18 ($p < 0,01$) раза.

Нивелирование холестатического синдрома в ОГ фиксировалось в виде снижения концентрации билирубина в 4,67 ($p < 0,01$) раза и ЩФ в 2,50 ($p < 0,01$) раза. В КГ позитивная динамика по аналогичным показателям отмечалась в 3,32 ($p < 0,01$) и в 2,07 ($p < 0,01$) раза.

В целом существенное улучшение показателей печеночного метаболизма в ОГ обусловлено, на наш взгляд, включением в программу лечения МВ внутрь и в виде электрофоретирования по митигированным методикам, их кислоторегулирующим, противоотечным, противовоспалительным, репаративно-регенеративным, панкреорегулирующим эффектами, а также их способностью усиливать фармакологический потенциал используемых лекарственных средств [2, 57, 131, 143]. Кроме того, под воздействием ЛФФ существенно усиливались фармакологические эффекты мексидола в отношении биохимических процессов печени.

Более всего о целесообразности разработанной нами новой технологии лечения больных ХП в фазе обострения свидетельствовала динамика гормональных показателей, что было обусловлено применением маломинерализованной МВ «Славяновская» и ее гормономодулирующим действием, о чем свидетельствуют многочисленные работы ученых Пятигорского научно-исследовательского института курортологии ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Пятигорске, что, в свою очередь, приводит к повышению резервных возможностей организма [17, 71, 47, 55, 132, 145]. Так, уровень инсулина у пациентов ОГ повысился в 1,59 ($p < 0,01$) раз по отношению к исходным показателям, а кортизола снизился в 1,68 ($p < 0,01$) раз, что было достоверно

значимо лучше по отношению к данным в КГ, где динамика произошла в 1,20 и 1,37 ($p < 0,05$) раза, соответственно. Снижение уровня глюкозы сыворотки крови в ОГ произошла в 1,37 ($p < 0,05$) раз, что более существенно в сравнении с данными в КГ, где отмечалась только тенденция к улучшению данного показателя. То есть уровень Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance в ОГ достиг референсных значений во всех случаях. Это еще раз подтверждает данные об инсулинотропном влиянии питьевых МВ и их позитивное влияние на нормализацию углеводного обмена и согласуется с данными Л. А. Ботвиновой и соавт. (2018), В. К. Фролова и соавт. (2013) и др. [17, 145].

Снижение ферментативной активности в обеих группах пациентов произошло с высокой степенью достоверности на 3-4-е сутки госпитализации. Это объясняется применением адекватной фармакотерапии в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями. Анализ литературы показал, что полученные нами данные согласуются с результатами исследователей, занимающихся аналогичной проблемой [29, 36, 59, 87, 130].

О стихании воспалительного процесса в ПЖ свидетельствовала динамика показателей острофазовых белков, отмечавшаяся в обеих группах с высокой степенью достоверности. Так, концентрация СРБ у пациентов ОГ снизилась в 4,20 ($p < 0,01$) раз, в КГ – в 3,33 ($p < 0,01$), сывороточного ферритина в 3,22 ($p < 0,01$) и 2,92 ($p < 0,01$) раза, соответственно. Средние сывороточные концентрации лактоферрина в ОГ снизились в 2,01 ($p < 0,05$) раза против 1,27 ($p < 0,05$) раза в КГ.

Кроме того, хорошо известно, что в месте воспаления преобладает кислая реакция среды, а применение гидрокарбонатных МВ способствует смещению реакции в щелочную сторону, что и обеспечивает противовоспалительный эффект [134, 143].

Динамика показателей метаболизма, ферментативной активности и белков острой фазы у больных ХП представлена в таблице 11.

Таблица 11

Динамика показателей метаболизма, ферментативной активности и белков острой фазы у больных хроническим панкреатитом ($M \pm m$)

Клинические синдромы	Контрольная группа (n=46)	Основная группа (n=49)
----------------------	---------------------------	------------------------

	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
общий холестерин (ммоль/л)	6,81±0,15	5,96±0,12	6,81±0,15	4,88±0,10**
триглицериды (ммоль/л)	2,14±0,06	1,83±0,05	2,14±0,06	1,35±0,08**
аланинаминотрансфераза (МЕ/л)	123±4,82	38,92±2,37**	125±4,58	31,63±2,26**
аспартатаминотрансфераза (МЕ/л)	127±5,23	39,64±3,15**	128±5,23	33,41±2,58**
гамма-глутамилтранспептидаза (Ед/л)	137±5,46	43,04±2,86**	138±5,46	36,51±2,71**
билирубин (мкмоль/л)	78,61±3,46	23,65±1,58**	78,61±3,46	16,82±1,16**
щелочная фосфатаза (Ед/л)	196±3,83	94,27±2,74**	196±3,83	78,22±2,93**
инсулин (мкМЕ/мл)	8,49±0,16	10,25±1,43	8,61±0,13	13,72±1,35**
кортизол (нмоль/л)	584±34,22	436±33,51*	596±36,48	354±34,57**
глюкоза	6,52±0,16	5,86±0,12	6,48±0,10	4,73±0,14**
альфа-амилаза (ЕД/л)	149±4,72	47,8±2,61**	149±4,72	46,24±2,53**
липаза (МЕ/л)	104±3,26	34,2±2,68**	104±3,26	33,80±2,46**
С-реактивный белок (мг/л)	0,20±0,07	0,06±0,02**	0,21±0,09	0,05±0,01**
сывороточный ферритин (нг/мл)	368±18,63	126±15,36**	380±15,81	118±14,54**
лактоферрин (нг/мл)	2146±181	1387±168**	2194±193	1089±176**

Примечания: достоверность различий до и после лечения * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; достоверность различий относительно показателей КГ " – $p<0,05$.

Изучение динамики ультразвуковой картины поджелудочной железы.

Сонографическое исследование ПЖ, представленное в таблице 12, также свидетельствовало о целесообразности наших разработок, несмотря на то, что сравнительный анализ не показал достоверных различий с КГ. Так, малозначительное уменьшение размеров ПЖ в ОГ в среднем отмечалось у 68,89% ($p<0,01$) пациентов и 61,36% ($p<0,01$) – КГ, причем более всего уменьшались размеры хвоста ПЖ; снижение плотности ткани железы негетерогенного характера – у 67,50% ($p<0,01$) и 60,98% ($p<0,01$); восстановление просвета желчных протоков – у 71,88% ($p<0,01$) и 66,67% ($p<0,01$) больных, соответственно.

Следует отметить благоприятное воздействие гальванизации на кровообращение и обменные процессы в ПЖ, а форетирование мексидола и, особенно, МВ, обладающей противоотечным действием, в ОГ усилило эти эффекты, а также способствовало улучшению репаративных процессов в железе, что и обеспечило незначительное преимущество конечных результатов в данной группе [134, 143, 144].

Динамика показателей ультразвукового исследования поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом

Показатели	Контрольная группа (n=46) abs (%)		Основная группа (n=49) abs (%)	
	увеличение размеров	44 (95,65)	17 (36,96)**	45 (91,84)
повышенная плотность паренхимы	41 (89,13)	16 (34,78)**	40 (81,63)	13 (26,53)**
нечеткость контуров	45 (97,83)	16 (34,78)**	44 (89,80)	13 (26,53)**
расширение Вирсунгова протока	11 (23,91)	3 (6,52)**	13 (26,53)	2 (4,08)**
расширение желчных протоков	30 (65,22)	10 (21,74)**	32 (65,31)	9 (18,37)**

Примечание: ** – $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с показателями до проведения лечения.

Динамика показателей качества жизни. Итоговый результат по GIQLI у больных ОГ к концу курса стационарного лечения улучшился в 1,42 ($p < 0,05$) раза, в КГ улучшение произошло в 1,30 ($p < 0,05$), что в целом свидетельствует о целесообразности и эффективности разработанной нами новой технологии лечения больных ХП в стационарных условиях с включением ЛФФ (таблица 13). Больные ОГ к концу стационарного лечения в сравнении с исходными данными оценивали свое функциональное состояние в 2,08 ($p < 0,01$) раза лучше против 1,77 ($p < 0,01$) раза в КГ, эмоциональное – в 1,71 ($p < 0,01$) раза против 1,52 ($p < 0,01$) в КГ; социальная активность пациентов повысилась в 1,45 ($p < 0,01$) раза против 1,30 ($p < 0,01$) раза в КГ. Эффект от лечения пациенты ОГ оценили выше в 3,0 ($p < 0,01$) раза, в КГ – в 2,98 ($p < 0,01$) раза.

В целом, улучшение показателей КЖ по GIQLI произошло в обеих группах наблюдения при незначительном преимуществе динамики в ОГ, что можно объяснить более положительной динамикой клинико-лабораторных и функциональных показателей.

Таблица 13

Динамика показателей качества жизни по опроснику GIQLI у больных хроническим панкреатитом ($M \pm m$)

Шкалы опросника	Контрольная группа (n=46)	Основная группа (n=49)
функциональное состояние до лечения	9,76±0,11	9,38±0,14
после стационарного лечения	17,24±1,12*	19,54±1,16**

эмоциональное состояние до лечения	8,12±0,15	8,01±0,12
после стационарного лечения	12,36±0,64*	13,71±0,78**
социальная активность до лечения	9,28±0,06	9,14±0,09
после стационарного лечения	12,06±0,81*	13,22±0,72**
эффект от лечения до лечения	0,56±0,04	0,61±0,06
после стационарного лечения	1,67±0,11**	1,83±0,08**
болезнь-специфические симптомы до лечения	52,17±2,84	51,63±2,62
после стационарного лечения	59,53±2,35	63,59±2,74*
Итоговый результат до лечения	79,89±4,73	78,77±4,61
после стационарного лечения	103,33±6,18*	111,89±6,14*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с показателями до проведения лечения.

Сроки госпитализации. Включение маломинерализованных МВ внутрь и в виде электрофоретирования повлияло на сроки госпитализации: среднее пребывание в круглосуточном стационаре больных ОГ составило $12,9 \pm 1,24$ дня, что на 2,7 дня меньше, чем в КГ, где данный показатель составил $15,6 \pm 1,28$ дня.

Проведенный матричный корреляционный анализ показал сопряженность высокой степени между улучшением показателей функционального состояния по GIQLI и снижением уровней АЛТ ($r = -0,63$; $p < 0,001$), альфа-амилазы ($r = -0,67$; $p < 0,001$), сывороточного ферритина ($r = -0,66$; $p < 0,001$), креатореи ($r = -0,61$; $p < 0,001$), стеатореи ($r = -0,58$; $p < 0,001$), что свидетельствовало о стихании активности патологического процесса.

Эмоциональное состояние по GIQLI обратно коррелировало со снижением интенсивности болевого синдрома ($r = -0,65$; $p < 0,001$), зуда ($r = -0,62$; $p < 0,001$) и желтухи ($r = -0,63$; $p < 0,001$).

Эффект от лечения прямо коррелировал с данными карболеновой пробы: при увеличении длительности транзита пациенты отмечали более высокий эффект от проведенного лечения ($r = +0,64$; $p < 0,001$).

Улучшение функционального состояния ПЖ, снижение интенсивности болевого и диспепсического синдромов приводило к повышению социальной активности ($r=+0,64$; $p<0,001$).

Итоговый результат данных КЖ по GIQLI был выше у пациентов ОГ с более короткими сроками госпитализации ($r=-0,66$; $p<0,001$) при снижении интенсивности болевого синдрома по Цифровой рейтинговой шкале ($r=-0,66$; $p<0,001$), стеатореи ($r=-0,59$; $p<0,001$), креатореи ($r=-0,58$; $p<0,001$), гиперамилаземии ($r=-0,66$; $p<0,001$), гиперкортизолемии ($r=-0,61$; $p<0,001$), концентрации АЛТ ($r=-0,63$; $p<0,001$), АСТ ($r=-0,62$; $p<0,001$) и повышении уровня инсулина ($r=+0,64$; $p<0,001$), улучшении моторно-эвакуаторной функции толстого кишечника ($r=+0,68$; $p<0,001$).

В целом, проведенный корреляционный анализ показал эффективность и целесообразность разработанной нами новой технологии восстановительного лечения больных ХП на стационарном этапе.

4.2 Оценка безопасности применения лечебных физических факторов в комплексе восстановительного лечения больных хроническим панкреатитом. Безопасность разработанной нами технологии лечения обострения ХП была определена методом сравнения количества нежелательных эффектов в группах больных, получавших терапию в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями (КГ) и с дополнительным использованием новой разработанной медицинской технологии с включением ЛФФ (ОГ).

Проведенный в конце курса лечения сравнительный анализ частоты и уровня нежелательных побочных эффектов показал, что включение МВ внутрь и в виде электрофоретирования характеризуется высокой безопасностью: все 100% пациентов с обострением ХП, находившиеся на стационарном лечении, хорошо перенесли лечение по разработанной нами методике, выбывших из исследования не было; градация по классификации Всемирной организации здравоохранения соответствовала шкале «редко $\geq 0,01\%$, но $< 0,1\%$ » (таблица 14).

**Оценка безопасности применения лечебных физических факторов
в комплексе восстановительного лечения больных хроническим
панкреатитом**

Показатели	Контрольная группа (n=20)		Основная группа (n=20)	
	частота абс (%)	уровень (M±m)	частота абс (%)	уровень (M±m)
головная боль	2 (10)	2,56±0,08	1 (5)	2,28±0,07
абдоминальная боль	2 (10)	2,57±0,11	1 (5)	2,24±0,09
тошнота	2 (10)	1,12±0,11	-	-
метеоризм	2 (10)	2,03±0,09	2 (10)	1,89±0,03
диарея	3 (15)	2,26±0,08	3 (15)	2,42±0,10
повышение артериального давления	1 (5)	1,43±0,04	2 (10)	1,57±0,08
раздражительность	2 (10)	2,83±0,12	2 (10)	2,56±0,11
нарушения сна	3 (15)	1,85±0,10	2 (10)	1,74±0,12

Примечания: " – $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к показателям в группе контроля.

Это значило, что клинически значимые НПР отмечены всего в среднем в 8,13% случаев, тогда как в КГ – в 10,63%. Необходимо отметить, что достоверно значимых различий между группами по частоте развития НПР отмечено не было ($p > 0,05$) и полученные нами данные соответствовали литературным данным о побочных эффектах лекарственных препаратов, используемых в группе контроля в качестве базовой терапии [5, 81, 103, 164]. Интенсивность выраженных НПР между группами также была недостоверной, то есть по всем показателям значения между группами были сопоставимы. В ходе исследования в обеих группах по 1-3 пациента отмечали головные боли, боли в животе, тошноту, вздутие и урчание в животе, учащение стула, а также проявления астении: раздражительность, нарушения сна, повышение артериального давления не более чем на 10-15 мм рт. ст. от референсных значений. При этом все эти случаи не требовали отмены лечения, были слабо выражены, купировались самостоятельно в ходе дальнейшего лечения.

В целом, безопасность разработанной нами технологии восстановительного лечения больных с обострением ХП в стационарных условиях объясняется нами с 3-х позиций. Во-первых, применение МВ обеспечило нивелирование НПР используемых в схеме лечения лекарственных препаратов за счет десенсибилизирующего, детоксицирующего, мочегонного, желчегонного и

других эффектов [45, 58, 104, 120, 143]. Во-вторых, коррекция метаболических нарушений под воздействием маломинерализованных МВ позволяет снизить активность процессов катаболизма в ПЖ и вследствие этого – профилактировать НПР на используемые лекарственные препараты у больных ХП [17, 55, 145]. В-третьих, усиление фармакологического потенциала под воздействием ЛФФ позволяет предупредить не только развитие НПР на используемые лекарственные препараты, но и возникновение патологической бальнеореакции [47, 77, 113, 132]. Кроме того, еще раз было показано, что применение маломинерализованных МВ при ХП исключает нежелательную гиперстимуляцию панкреатической секреции, тогда как МВ средней минерализации обуславливают активацию секреции ЖКТ и вызывают обострение заболевания.

Резюме

Анализ результатов непосредственных наблюдений позволил сделать следующие выводы:

1. Кислоторегулирующий, противовоспалительный, репаративно-регенеративный, панкреорегулирующий эффекты маломинерализованных сульфатно-гидрокарбонатных кальциево-натриевых МВ, их способность усиливать фармакологический потенциал используемых лекарственных средств обеспечили достоверно значимую редукцию клинических и ультразвуковых показателей у 76,56% больных при редукции болевого синдрома в 3,56 ($p<0,01$) раза, диареи – в 1,94 ($p<0,01$), стеатореи – в 3,70 ($p<0,01$) и креатореи – в 2,64 ($p<0,01$) раза, снижение ферментативной активности – в 3,16 ($p<0,01$), острофазовых показателей крови – в 3,14 ($p<0,01$), улучшении моторно-эвакуаторной функции – в 1,35 ($p<0,05$), метаболического статуса – в 2,29 ($p<0,01$), качества жизни – в 1,42 ($p<0,01$) раза. Это способствовало сокращению сроков пребывания в круглосуточном стационаре на 2,7 дня, достоверно значимо в сравнении с данными в КГ.

2. Проведенный в сравнительном аспекте анализ безопасности комплексного применения фармакотерапии и маломинерализованных

минеральных вод в виде внутреннего приема и электрофорезирования: клинически значимые НПР отмечены всего в среднем в 8,13% случаев против 10,63% в КГ. Это было обусловлено десенсибилизирующим, детоксицирующим, мочегонным, желчегонным, метаболическим и другими эффектами ЛФФ, а также усилением фармакологического потенциала используемых лекарственных препаратов, что позволило также предупредить возникновение патологической бальнеореакции.

ГЛАВА 5

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

В данной главе проведена оценка общей эффективности санаторно-курортного лечения больных ХП. Изучение данного вопроса проводили с целью оценки санаторно-курортного этапа в общем комплексе лечебно-восстановительных технологий, для чего нами была разработана шкала оценки состояния пациента с ХП.

Санаторно-курортное лечение было проведено 36 пациентам ОГ в условиях гастроэнтерологического отделения Железноводской клиники филиала ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Железноводске непосредственно после выписки из стационара (не позднее 6-8 дней) в течение 18 дней.

В программу санаторно-курортного лечения было включено:

- диетическое питание – диета 5п (второй вариант), высокобелковая, с умеренным ограничением жиров и углеводов, механически и химически щадящая, дробная (4-5 раз в сутки);
- лечебная физкультура (ЛФК) групповая при заболеваниях печени;
- питьевая маломинерализованная слабоуглекислая сульфатно-гидрокарбонатная кальциево-натриевая МВ «Славяновская» из расчета 2,5-3,0 мл

на кг массы тела 3 раза в день за 30-40 минут до еды, медленно, мелкими глотками, в теплом виде, в течение 18-21 дня;

- Рабепразол по 10 мг, по 1 капсуле 2 раза в сутки, за 30 минут до еды, на фоне приема МВ «Славяновская»;

- Гимекромон 200 мг, по 1 таблетке 3 раза в день, в течение 18 дней;

- углекислые минеральные ванны с МВ «Славяновская», температурой 36-37°C, экспозицией – 15 минут, через день, № 8 на курс лечения;

- грязевые аппликации на шейно-воротниковую зону, температурой – 37-38°C, продолжительностью 12 минут, через день, курс лечения – 8 процедур.

Критериями оценки эффективности санаторно-курортного лечения больных ХП являлись:

- оценка болевого синдрома по Цифровой рейтинговой шкале;
- частота стула в сутки (количество стула);
- показатели метаболизма – содержание в крови общего холестерина, АЛТ и АСТ, инсулина и кортизола;
- показатели ферментативной активности ПЖ – содержание в крови альфа-амилазы и липазы, содержание фекальной эластазы-1;
- показатели моторно-эвакуаторной функции толстого кишечника;
- оценка качества жизни по опроснику GIQLI;
- оценка эффективности санаторно-курортного лечения пациентами.

Динамика маркеров эффективности санаторно-курортного лечения больных ХП представлена в таблице 15.

К концу курса санаторно-курортного лечения интенсивность болевого синдрома по Цифровой рейтинговой шкале у больных ХП снизилась на 24,71% ($p < 0,05$) в сравнении с исходными значениями при поступлении (рис. 9).



Рис. 9. Динамика показателей абдоминального болевого синдрома по Цифровой рейтинговой шкале у больных хроническим панкреатитом (в основной группе)

Примечания: достоверность различий до и после лечения * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Частота стула снизилась на 18,38% ($p < 0,05$), почти достигнув значений в здоровой популяции – $1,51 \pm 0,14$ раз.

Снижение интенсивности клинических проявлений ХП объясняется нами использованием в лечебном комплексе санаторно-курортного лечения ЛФФ: маломинерализованной МВ, оказывающей нормализующее влияние на секреторную и моторно-эвакуаторную функции ЖКТ, углекислых минеральных ванн и пелоидов, обладающих спазмолитическим, болеутоляющим, противовоспалительным и др. лечебными эффектами [17, 47, 58, 143].

Показатели печеночного метаболизма к концу курса санаторно-курортного лечения снизилась достоверно значимо на 17,11% ($p < 0,05$); снижение уровня кортизола и повышение концентрации инсулина в сыворотки крови в среднем отмечалось на 18,39% ($p < 0,05$). Это также объясняется использованием маломинерализованных МВ, оказывающих гормонмодулирующее, кислоторегулирующее, метаболическое, панкреорегулирующее и др. лечебное действие [17, 48, 59, 120, 145].

Достоверное снижение гиперферментемии – сывороточных альфа-амилазы и липазы, а также повышение уровня фекальной эластазы-1 (на 17,49% ($p < 0,05$)) отмечалось у 94,12% ($p < 0,01$) больных (рис. 10). Это также объясняется продолжением антисекреторной терапии на фоне маломинерализованной МВ

«Славяновская», обеспечивающей повышение фармакологических эффектов медикаментозных средств, в частности, рабепразола [133, 143].

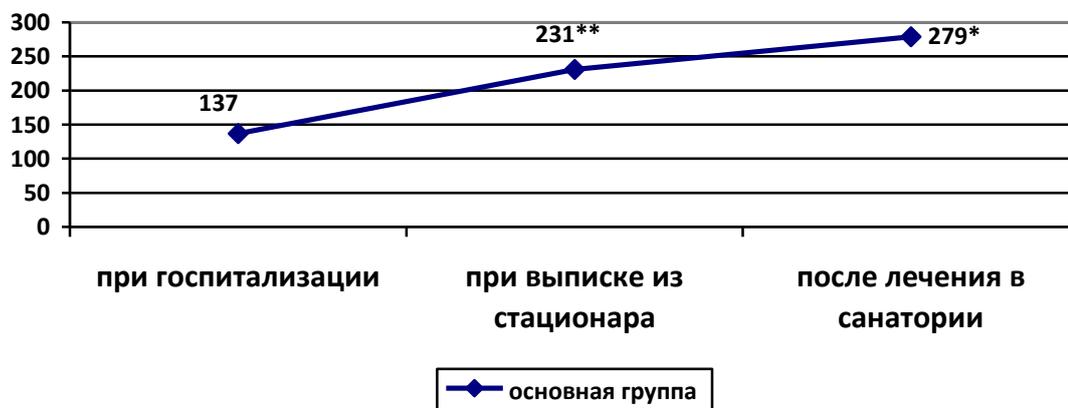


Рис. 10. Динамика показателей эластазного теста у больных хроническим панкреатитом (в основной группе)

Примечания: достоверность различий до и после лечения * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

У 94,4% ($p < 0,01$) отмечалось восстановление моторно-эвакуаторной функции толстого кишечника: по данным карболеновой пробы улучшение кишечного транзита произошло на 22,04% ($p < 0,05$), что представлено на рисунке 11.



Рис. 11. Динамика показателей моторно-эвакуаторной функции кишечника по данным карболеновой пробы у больных хроническим панкреатитом (в основной группе)

Примечания: достоверность различий до и после лечения * – $p < 0,05$.

При сравнительном анализе полученных статистических данных, полученных на санаторно-курортном этапе, результирующим явились показатели КЖ по опроснику GIQLI, причем необходимо акцентировать внимание на

непрерывном их нарастании: если после стационарного лечения наблюдалось существенное повышение по всем шкалам, то после санаторно-курортного лечения отмечалась четкая тенденция к улучшению – итоговый результат повысился на 16 баллов (на 12,54%; $p > 0,05$), более всего по шкалам «функциональное состояние», «эмоциональное состояние» и «социальная активность» (рис. 12).



Рис. 12. Динамика показателей качества жизни по GIQLI у больных хроническим панкреатитом (в основной группе)

Примечания: достоверность различий до и после лечения * – $p < 0,05$.

Таблица 15

Шкала оценки медико-социального статуса больных хроническим панкреатитом до и после санаторно-курортного лечения

Показатели	Основная группа (n=36)		р достоверность различий до и после санаторно- курортного лечения
	при выписке из стационара	после лечения в санатории	
клинические проявления			
интенсивность болевого синдрома, баллы	1,70±0,10	1,28±0,12	<0,05
частота стула в сутки, количество стула	1,85±0,16	1,51±0,14	<0,05
метаболический статус			
общий холестерин (ммоль/л)	4,88±0,10	4,31±0,08	
аланинаминотрансфераза (МЕ/л)	31,63±2,26	25,40±1,76	<0,05
аспартатаминотрансфераза (МЕ/л)	33,41±2,58	26,74±1,82	<0,05
инсулин (мкМЕ/мл)	13,72±1,35	15,10±1,14	<0,05
кортизол (нмоль/л)	354±34,57	291±22,51	<0,05
ферментативная активность			
альфа-амилаза сыворотки крови, ЕД/л	46,24±2,53	38,30±1,73	<0,05
липаза сыворотки крови, МЕ/л	33,80±2,46	27,68±1,29	<0,05
фекальная эластаза-1, мкг/г	231±10,21	279±12,46	<0,05
показатели моторно-эвакуаторной функции кишечника по данным карболеновой пробы			

время кишечного транзита, ч	12,34±1,76	15,83±1,85	<0,05
качество жизни			
функциональное состояние, баллы	19,54±1,16	23,48±1,29	<0,05
эмоциональное состояние, баллы	13,71±0,78	17,66±0,57	<0,05
социальная активность, баллы	13,22±0,72	16,31±0,81	<0,05
эффект от лечения, баллы	1,83±0,08	2,06±0,05	
болезнь-специфические симптомы, баллы	63,59±2,74	68,43±2,52	
Итоговый результат, баллы	111,89±6,14	127,94±6,39	

Проведенный матричный корреляционный анализ показал четкие взаимосвязи между улучшением показателей КЖ и нивелированием болевого синдрома ($r=-0,64$; $p<0,001$), снижением уровня холестерина ($r=-0,58$; $p<0,001$) и кортизола ($r=-0,56$; $p<0,001$) в сыворотке крови, удлинением времени кишечного транзита ($r=+0,68$; $p<0,001$), повышением уровня фекальной эластазы-1 ($r=+0,62$; $p<0,001$), что в целом свидетельствовало о правильности выбранной терапевтической тактики.

Оценка удовлетворенности пациентов качеством оказания стационарной помощи по шкале Picker Institute questions показала целесообразность этапного восстановительного лечения с включением санаторно-курортного (таблица 16) [62, 93]. Так, самоуважение, как способность уважать свою собственную жизнь, запас терпения самому себе отметили 34 (94,44%) пациента. Это свидетельствовало о том, что наблюдаемые нами пациенты чувствовали себя в обществе не хуже других, то есть защищенными в обществе. Качеством проведенного лечения оказались довольны 32 (88,89%) наблюдаемых. При этом, более всего пациенты фиксировали внимательное отношение лечащего врача и четкое выполнение средним медицинским персоналом своих функциональных обязанностей. Полноту представленной информации отмечали 30 (83,33%) больных. При этом они обращали внимание на достаточный объем материала как на сайте санатория (Железноводской клиники), так и на информационных стендах. На физический и эмоциональный комфорт указывали 31 (86,11%) пациентов. Причем все они отмечали правильную расстановку по времени процедур, доброжелательное отношение медицинского и обслуживающего персонала. Качеством представленных рекомендаций при

выписке из Железноводской клиники остались довольны 34 (94,44%) человека. Особо пациенты отмечали последний прием лечащего врача, на котором ему подробно были озвучены рекомендации.

Таблица 16

Удовлетворенность пациентов качеством оказания стационарной помощи по шкале Picker Institute questions

Показатели	Основная группа (n=36) абс (%)
самоуважение	33 (91,67)
качество проведенного лечения	32 (88,89)
качество представленной информации	30 (83,33)
физический комфорт	31 (86,11)
эмоциональный комфорт	31 (86,11)
качество представленных рекомендаций при выписке	34 (94,44)

Резюме

Таким образом, проведение санаторно-курортного лечения пациентов с ХП непосредственно после стационарного в сравнении с исходными значениями при поступлении в санаторий обеспечивает нивелирование болевого синдрома на 24,71% ($p < 0,05$), улучшение метаболизма на 17,75% ($p < 0,05$), снижение гиперферментемии на 17,49% ($p < 0,05$), удлинение времени кишечного транзита на 22,04% ($p < 0,05$), что способствует восстановлению физического и психического здоровья.

2. Проведенная оценка удовлетворенности пациентов с ХП качеством оказания стационарной помощи по шкале Picker Institute questions показала целесообразность этапного восстановительного лечения с включением санаторно-курортного: результатами лечения в среднем были довольны 88,43% больных, получавших лечение на курорте с применением природных ЛФФ ($p < 0,05$).

ГЛАВА 6

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ ПО ДАННЫМ ОТДАЛЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

В данной главе нами проанализированы результаты отдаленных наблюдений по следующим критериям:

- оценка болевого синдрома по Цифровой рейтинговой шкале;
- частота стула в сутки (количество стула);
- показатели метаболизма – содержание в крови АЛТ и АСТ, инсулина и кортизола;
- содержание фекальной эластазы-1;
- показатели моторно-эвакуаторной функции толстого кишечника;
- оценка качества жизни по опроснику GIQLI;
- оценка длительности ремиссии заболевания;
- снижение медикаментозной нагрузки;

- оценка удовлетворенности пациентов качеством оказания стационарной помощи по шкале Picker Institute questions.

При Д-наблюдении пациентов в сроки через 12 мес после стационарного лечения было проведено повторное обследование пациентов с ХП по разработанному протоколу исследования.

Динамика маркеров эффективности этапного восстановительного лечения больных ХП представлена в таблице 17.

Проведенный анализ показал, что в эти сроки в ОГ, где проводилось этапное (стационарное + санаторно-курортное) восстановительное лечение, сохранялось существенное снижение интенсивности болевого синдрома в 3,35 ($p < 0,01$) раза меньше первичных данных, тогда как в КГ, где проводилось лечение в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями (стационарное + амбулаторное) данный показатель составил 1,99 ($p < 0,01$). Частота стула в ОГ в сравнении с исходными значениями была меньше в 1,51 ($p < 0,01$) и в 1,22 ($p < 0,01$) раза, соответственно. Следует отметить достоверное преимущество данных в ОГ по изученным клиническим симптомам, что еще раз подтверждает целесообразность разработанной нами методики этапного восстановительного лечения больных ХП.

Динамика показателей печеночного метаболизма также свидетельствовала о преимуществе новой технологии лечения ХП: в ОГ сохранение положительного эффекта по данным динамики уровней АЛТ и АСТ отмечено в 3,19 ($p < 0,01$), тогда как в КГ улучшение в отдаленный период составляло всего 2,20 ($p < 0,01$) раз. Сохранение достигнутых положительных результатов гормональных показателей также отмечалось в ОГ: улучшение в сравнении с исходными значениями было в 1,67 ($p < 0,05$) раз против 1,14 – в КГ, то есть в данной группе показатели сравнивались с исходными значениями.

Уровень фекальной эластазы-1 у пациентов ОГ в отдаленные сроки был выше исходных значений в 1,53 ($p < 0,05$) раза. В КГ данный показатель в этот период был достоверно ниже – всего в 1,15 раза.

Время кишечного транзита у пациентов ОГ оставалось на уровне данных после выписки из стационара (улучшение в сравнении с исходными данными в 1,58 ($p < 0,05$)), а в КГ пациенты фиксировали, что нарушения моторно-эвакуаторной функции толстого кишечника соответствовали таковым при госпитализации в стационар.

Следует отметить, что достоверно значимое преимущество изученных клиничко-лабораторных и функциональных показателей по конечным точкам в ОГ объясняется нами, главным образом, проведением санаторно-курортного лечения с включением природных ЛФФ, оказывающих нормализующее воздействие на биорегуляторные системы организма [120, 143], тогда как в КГ после стационарного лечения проводилась только фармакотерапия в амбулаторных условиях. Особо стоит обратить внимание на нормализацию инсулин-кортизолового соотношения, свидетельствующего о гормонотропном и менее выраженном гормонстимулирующем действии маломинерализованной МВ «Славяновская», и о стихании под ее воздействием гормонального стресса в гастроэнтеро-панкреатической нейроэндокринной системе, что обуславливает регресс клинической симптоматики ХП.

Таблица 17

Шкала оценки медико-социального статуса больных хроническим панкреатитом в отдаленные сроки

Показатели	Контрольная группа (n=34)	Основная группа (n=36)	p достоверность различий между группами
клинические проявления			
интенсивность болевого синдрома, баллы до лечения	5,88±0,11	6,05±0,10	
	2,04±0,08**	1,70±0,10**	<0,05
		1,28±0,12**	
после санаторно-курортного лечения			
после стационарного лечения	2,96±0,15**	1,94±0,14**	<0,05
частота стула в сутки, количество стула до лечения	3,43±0,18	3,59±0,14	
	2,36±0,17**	1,85±0,16**	<0,05
после стационарного лечения			

после санаторно-курортного лечения через 1 год от начала лечения		1,51±0,14**	
	2,81±0,15*	2,37±0,11**	<0,05
метаболический статус			
аланинаминотрансфераза (МЕ/л) до лечения	123±4,82	125±4,58	
	38,92±2,37**	31,63±2,26**	<0,05
после стационарного лечения после санаторно-курортного лечения через 1 год от начала лечения		25,40±1,76**	
	56,37±3,71**	38,26±2,93**	<0,01
аспартатаминотрансфераза (МЕ/л) до лечения	127±5,23	128±5,23	
	39,64±3,15**	33,41±2,58**	
после стационарного лечения после санаторно-курортного лечения через 1 год от начала лечения		26,74±1,82**	
	57,24±3,41**	41,24±4,61**	<0,05
инсулин (мкМЕ/мл) до лечения	8,49±0,16	8,61±0,13	
	10,25±1,43	13,72±1,35**	<0,05
после стационарного лечения после санаторно-курортного лечения продолжение таблицы 17		15,10±1,14**	
через 1 год от начала лечения	9,28±0,89	14,03±1,08**	<0,05
кортизол (нмоль/л) до лечения	584±34,22	596±36,48	
	436±33,51*	354±34,57**	<0,05
после стационарного лечения после санаторно-курортного лечения через 1 год от начала лечения		291±22,51**	
	493±32,44	348±31,26**	
ферментативная активность			
фекальная эластаза-1, мкг/г до лечения	137±9,97	135±9,86	
	196±10,02*	231±10,21**	
после стационарного лечения после санаторно-курортного лечения через 1 год от начала лечения		279±12,46**	
	158±10,16	206±10,74**	<0,05
показатели моторно-эвакуаторной функции кишечника по данным карболеновой пробы			
время кишечного транзита, ч до лечения	9,21±0,13	9,12±0,16	
	11,83±1,64*	12,34±1,76*	
после стационарного лечения после санаторно-курортного лечения через 1 год от начала лечения		15,83±1,85*	
	10,38±1,13	14,37±1,46*	<0,05

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01 – достоверность различий по сравнению с показателями до проведения лечения.

Динамика показателей КЖ, проведенная по данным отдаленных наблюдений, также продемонстрировала преимущество разработанной нами технологии восстановительного лечения больных ХП, что представлено в таблице 18. Так, функциональное состояние пациенты ОГ в сроки через 12 мес оценивали в 1,99 ($p<0,01$) раз, что было достоверно значимо выше по отношению к динамике в КГ, где улучшение произошло также достоверно в 1,45 ($p<0,01$) раз.

Эмоциональное состояние пациенты ОГ также оценивали достоверно значимо выше исходных значений (в 1,64 ($p<0,01$) раза) в сравнении с данными в КГ, где сохранение достигнутых результатов непосредственно после стационарного лечения было незначительным (всего в 1,20 раза).

Социальная активность пациентов ОГ через 12 мес оставалась выше исходных значений в 1,50 ($p<0,01$) раз, тогда как в КГ отмечалась только тенденция к улучшению (всего в 1,14 раз).

Эффект от лечения в ОГ в отдаленный период был выше исходных значений в 2,61 ($p<0,01$) раза против 2,07 ($p<0,01$) раза – в КГ.

По шкале опросника «болезнь-специфические симптомы» пациенты ОГ оценивали свое состояние выше данных при госпитализации в 1,21 раз, а в КГ отмечалась несущественное сохранение достигнутых после стационарного лечения результатов (всего в 1,06 раз).

Итоговый результат КЖ по опроснику GIQLI в ОГ в отдаленном периоде составил $109,82\pm 5,81$, что свидетельствовало об улучшении КЖ в 1,39 ($p<0,01$) раз в сравнении с исходными значениями, то есть пациенты данной группы отмечали наилучший результат лечения. В КГ фиксировалось незначительное сохранение достигнутого положительного эффекта (улучшение всего в 1,14 раз).

Таблица 18

Динамика показателей качества жизни по опроснику GIQLI у больных хроническим панкреатитом ($M\pm m$) по данным отдаленных наблюдений

Шкалы опросника	Контрольная группа (n=34)	Основная группа (n=36)	p достоверность различий между группами
функциональное состояние до лечения	9,76±0,11	9,38±0,14	
после стационарного лечения	17,24±1,12*	19,54±1,16**	
после санаторно-курортного лечения		23,48±1,29**	

через 1 год от начала лечения	14,18±1,26**	18,72±1,34**	<0,05
эмоциональное состояние			
до лечения	8,12±0,15	8,01±0,12	
после стационарного лечения	12,36±0,64*	13,71±0,78**	
после санаторно-курортного лечения		17,66±0,57**	
через 1 год от начала лечения	9,71±0,12	13,26±1,10**	<0,05
социальная активность			
до лечения	9,28±0,06	9,14±0,09	
после стационарного лечения	12,06±0,81*	13,22±0,72**	
после санаторно-курортного лечения		16,31±0,81**	
через 1 год от начала лечения	10,59±0,53	13,74±0,69**	<0,05
эффект от лечения			
до лечения	0,56±0,04	0,61±0,06	
после стационарного лечения	1,67±0,11**	1,83±0,08**	
после санаторно-курортного лечения		2,06±0,05**	
через 1 год от начала лечения	1,16±0,09**	1,59±0,07**	<0,05
болезнь-специфические симптомы			
до лечения	52,17±2,84	51,63±2,62	
после стационарного лечения	59,53±2,35	63,59±2,74*	
после санаторно-курортного лечения		68,43±2,52**	
через 1 год от начала лечения	55,22±2,66	62,51±2,73*	
продолжение таблицы 18			
Итоговый результат			
до лечения	79,89±4,73	78,77±4,61	
после стационарного лечения	103,33±6,18*	111,89±6,14*	
после санаторно-курортного лечения		127,94±6,39**	
через 1 год от начала лечения	90,86±5,49	109,82±5,81*	<0,05

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с показателями до проведения лечения.

В целом, динамика показателей КЖ по опроснику GIQLI свидетельствует об эффективности этапного восстановительного лечения с включением санаторно-курортного при обострении ХП.

Существенное улучшение клинико-лабораторных и функциональных показателей в ОГ обусловило и улучшение медико-социальных показателей эффективности.

Оценка длительности ремиссии заболевания представлена в таблице 19. Продолжительность достигнутого на курорте терапевтического эффекта в ОГ при проведении этапного восстановительного лечения в течение 6-9 месяцев сохранялась у 20 из 36 (55,56) больных, а у 16 (44,44%) – в течение 9-12 месяцев. У 4 (11,76%) больных КГ, получавших стационарное и амбулаторное лечение,

ремиссия наблюдалась в течение 3-6 месяцев, у 22 из 34 (64,70%) – в течение 6-9 месяцев и всего у 8 (23,54%) – в течение 9-12 месяцев.

В целом, анализ длительности ремиссии заболевания наглядно продемонстрировал целесообразность этапного восстановительного лечения при ХП с включением санаторно-курортного, а также свидетельствовало о его более высокой эффективности.

Таблица 19

Длительность ремиссии заболевания после проведенного этапного восстановительного лечения больных хроническим панкреатитом

Период ремиссии	Контрольная группа (n=34) абс (%)	Основная группа (n=36) абс (%)	p достоверность различий между группами
3-6 месяцев абс (%)	4 (11,76)	-	
6-9 месяцев абс (%)	22 (64,70)	20 (55,56)	
9-12 месяцев абс (%)	8 (23,54)	16 (44,44)	<0,05

Анализ медикаментозной нагрузки. Одним из основных критериев эффективности новой медицинской технологии является снижение медикаментозной нагрузки на пациента. Особо это актуально в связи с имеющимися проблемами приверженности лекарственной терапии. В ОГ необходимость проведения медикаментозной терапии (ферменты, спазмолитики и обезболивающие препараты, про- и пребиотики) в течение года после этапного восстановительного лечения испытывали 12 (33,33%), то есть количество больных снизилось в 3,0 ($p < 0,01$) раза, тогда как в КГ количество больных,

нуждающихся в фармакотерапии, составило 21 (61,76%), то есть снизилось в 1,62 ($p < 0,05$) раза (таблица 20).

Таблица 20

Количество больных, получавших медикаментозное лечение до и после этапного восстановительного лечения

Период лечения	Контрольная группа (n=34) абс (%)	Основная группа (n=36) абс (%)	p достоверность различий между группами
в течение 1 года до лечения	34 (100)	36 (100)	
в течение 1 года после стационарного лечения	21 (61,76)*	12 (33,33)**	<0,05

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с показателями до проведения лечения.

В целом, анализ медикаментозной нагрузки на больного ХП в течение года после проведенного этапного восстановительного лечения свидетельствовал о целесообразности и высокой эффективности разработанной нами новой технологии этапного восстановительного лечения больных ХП с включением санаторно-курортного.

Оценка удовлетворенности пациентов качеством оказания стационарной помощи по шкале Picker Institute questions. Сравнительный анализ показал, что пациенты ОГ, получавшие этапное восстановительное лечение, более высоко оценили результаты проведенной терапии (таблица 21). Так, способность уважать свою собственную жизнь отметили 31 (86,11%) пациент в ОГ против 23 (67,65%) – в КГ. Это означало, что большая часть пациентов обеих групп ощущает собственную значимость, то есть, относятся к себе как к состоявшейся личности.

Качеством проведенного лечения оказались довольны 32 (88,89%) наблюдаемых ОГ и 29 (85,29%) – КГ. При этом, более всего пациенты фиксировали внимательное отношение лечащего врача, полноту информации о

своем заболевании назначенном лечении, а также четкое выполнение средним медицинским персоналом своих функциональных обязанностей.

Полноту представленной информации отмечали 30 (83,33%) больных ОГ и 28 (82,35%) – КГ. При этом они обращали внимание на достаточный объем материала как на сайте ГКБ № 1 г. Краснодара и Железноводской клиники (г. Железноводск), так и на информационных стендах.

Физический комфорт в течение года после этапного восстановительного лечения отмечали 26 (72,22%) больных ОГ, эмоциональный – 28 (77,78%), причем более всего пациенты указывали на проведения лечения в санаторно-курортных условиях, где они под контролем медицинского персонала получали как медикаментозную терапию, так и ЛФФ (ЛФК, дозированную ходьбу, диетотерапию, бальнео- и пелоидотерапию). В КГ физический и эмоциональный комфорт регистрировали 19 (55,88%) и 18 (52,94%) наблюдаемых пациентов. При этом пациенты обеих групп наблюдения отмечали правильную расстановку по времени процедур, доброжелательное отношение медицинского и обслуживающего персонала.

Качеством представленных рекомендаций при выписке из ГКБ № 1 г. Краснодара и Железноводской клиники остались довольны 33 (91,67%) пациента. Особо пациенты отмечали последний прием лечащего врача, на котором ему подробно были озвучены откорректированные с учетом полученных после санаторно-курортного лечения клинико-лабораторных и функциональных показателей рекомендации на последующий год. В КГ на адекватность рекомендаций при выписке из ГКБ № 1 г. Краснодара и городских поликлиник г. Краснодара обратили внимание 30 (88,23%) больных.

Таблица 21

Удовлетворенность пациентов качеством оказания стационарной помощи по шкале Picker Institute questions по данным отдаленных наблюдений

Показатели	Контрольная группа (n=34) абс (%)	Основная группа (n=36) абс (%)	p достоверность различий между группами
самоуважение	23 (67,65)	31 (86,11)	<0,05
качество проведенного лечения	29 (85,29)	32 (88,89)	

качество представленной информации	28 (82,35)	30 (83,33)	
физический комфорт	19 (55,88)	26 (72,22)	<0,05
эмоциональный комфорт	18 (52,94)	28 (77,78)	<0,05
качество представленных рекомендаций при выписке	30 (88,23)	33 (91,67)	

В целом, проведенный анализ удовлетворенности пациентов качеством оказания стационарной помощи по шкале Picker Institute question свидетельствует о целесообразности проведения курса санаторно-курортного лечения данной категории больных.

Резюме

Таким образом, этапное восстановительное лечение (стационарное и санаторно-курортное) пациентов с ХП с использованием ЛФФ по митигированным методикам обеспечивает сохранение достигнутых результатов: нивелирование болевого синдрома в сравнении с исходными значениями отмечалось в 3,35 ($p<0,01$) раз, улучшение показателей метаболизма в 2,43 ($p<0,01$) раз, удлинение времени кишечного транзита в 1,58 ($p<0,05$), результирующим чего явилось восстановление КЖ в 1,39 ($p<0,01$) раз. В КГ динамика данных показателей была достоверно ниже ($p<0,05$).

Этапное восстановительное лечение больных ХП с включением санаторно-курортного лечения обеспечивает более высокую социальную эффективность в сравнении с данными при стандартной терапии ($p<0,05$): у 16 (44,44%) пациентов длительность ремиссии составила 9-12 месяцев; количество больных, нуждающихся в постоянной фармакотерапии, снизилось в 3,0 ($p<0,01$) раза; удовлетворенность оказанной медицинской помощью отмечалась в 83,33% случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы с использованием баз данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, РИНЦ и др. свидетельствует о том, что во всем мире отмечается рост заболеваемости ХП и за последние 30 лет наблюдается увеличение более чем в 2 раза, причем у лиц молодого трудоспособного возраста [5, 11, 165, 169, 201].

Хронический панкреатит является воспалительным заболеванием ПЖ, длительно протекающим, проявляющимся нарушением внутри- и внешнесекреторной функций, что приводит к стойкому снижению КЖ данного контингента больных [25, 162, 176].

Многофакторность патогенеза, нарастание тяжести заболевания со стойким болевым синдромом и нарушением внутри- и внешнесекреторной функций ПЖ, медикаментозная нагрузка на организм пациента (постоянное соблюдение диеты, прием ферментных, обезболивающих и спазмолитических препаратов), высокий риск развития осложнений (сахарный диабет, кровотечения из желудка и

кишечника, токсический гепатит и др.), высокая инвалидизация (до 15%), существенное ухудшение КЖ больных [159, 197] требуют междисциплинарного пациент-ориентированного подхода в лечении. В определении тактики ведения больного ХП должны участвовать врачи разных специальностей (гастроэнтерологи, хирурги, терапевты, эндокринологи, врачи физической и реабилитационной медицины и др.) [51, 162]. Кроме того, в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями (2021) [5, 53], в лечении должны быть использованы факторы, обуславливающие нивелирование болевого синдрома; восстановление внутри- и внешнесекреторной функции ПЖ; коррекцию психоэмоциональных нарушений; повышение адаптационно-компенсаторных возможностей организма; восстановление КЖ. В этом отношении использование ЛФФ, обладающих многогранным саногенетическим эффектом, предельно целесообразно.

В работе на фоне стандартной фармакотерапии использовались природные ЛФФ – маломинерализованные МВ на стационарном этапе и эти же МВ в виде внутреннего и наружного приема по митигированным методикам, климат и иловая сульфидная лечебная грязь озера Тамбукан. Саногенетические эффекты используемых ЛФФ основаны на законе гетерогенности физиотерапии, когда разномодальные ЛФФ, воздействуя на разнородные воспринимающие структуры приводят к общей приспособительной реакции, обеспечивая, в целом, восстановление нарушенных болезнью функций организма [1, 143, 187]. То есть, как показывают многолетние и многочисленные исследования отечественных курортологов, природные ЛФФ обеспечивают повышение компенсаторно-адаптационных регуляторных систем организма с последующим развитием различных лечебных эффектов: обезболивающего, седативного, кислоторегулирующего, противовоспалительного, иммуномодулирующего и др. [17, 70, 71, 94, 120].

Вышеизложенное явилось основанием к проведению настоящего диссертационного исследования, посвященного разработке этапного

восстановительного лечения больных ХП в стационарных и санаторно-курортных условиях с использованием ЛФФ.

Для выполнения цели и задач исследования было проведено открытое рандомизированное контролируемое проспективное исследование, в которое вошли 95 пациентов с ХП в фазе обострения, поступивших на стационарное лечение в терапевтическое отделение МБУЗ ГКБ № 1 г. Краснодара. Группы наблюдения были сформированы методом простой выборки. Первая группа больных, состоящая из 46 человек, получала лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, во второй из 49 человек, пациенты получали этапное восстановительное лечение: на стационарном этапе при условии стихания острого воспалительного процесса ПЖ (с 3-4 дня госпитализации) – МВ Славяновскую внутрь и в виде электрофоретирования по митигированным методикам, а на санаторно-курортном – эту же МВ внутрь и в виде ванн, пелоидотерапию по рефлекторной методике на фоне дието- и климатотерапии.

Для изучения механизмов действия разработанной нами технологии восстановительного лечения больных ХП использовали изучение клинических синдромов ХП, эластазный тест, изучение времени кишечного транзита, копрограмму, определение показателей печеночного метаболизма, гормонов гастроэнтеро-панкреатической системы, острофазовых белков крови, ферментативной активности, УЗИ ПЖ, оценку КЖ, а в отдаленном периоде – длительность ремиссии патологического процесса, степень медикаментозной нагрузки, удовлетворенность пациентов качества оказания медицинской помощи. Контрольными точками при этом служили: при поступлении и при выписке из стационара, после санаторно-курортного лечения, в отдаленный период наблюдения – через 12 мес.

Анализ клинико-лабораторных и функциональных показателей, полученных в первые 2-е суток госпитализации, показал, что в исследование включен сопоставимый по клиническим и параклиническим признакам контингент больных ХП, средней степени тяжести, в стадии обострения, не нуждающихся в оперативном лечении с наличием длительного болевого синдрома,

гиперферментемии, дискоординации стресс-лимитирующих систем, нарушений внутри- и внешнесекреторной функций ПЖ, ухудшения КЖ. Это явилось основанием для проведения исследования в соответствии с утвержденным клиническим протоколом.

При поступлении в стационар у всех 100% больных определялся болевой синдром от умеренной до очень сильной интенсивности по NRS. Диспепсический синдром определялся у 90,53% больных. Похудание отмечали 54 (56,84%) пациента, диарею (более 3 раз в сутки) – у 85,26%, проявления воспалительно-деструктивного синдрома – у 43,15%, проявления астенического синдрома – у 65,26%.

По данным копрограммы во всех 100% случаев наблюдений определялись проявления креатореи и стеатореи.

Проведение эластазного теста выявило умеренную внешнесекреторную недостаточность ПЖ во всех 100% случаев наблюдений.

Нарушение транзита по кишечнику определялось у 76,84%.

Анализ метаболических показателей выявил гиперлипидемию, гипербилирубинемию, повышение концентрации АЛТ и АСТ, дискоординацию гормональных показателей гастроэнтеро-панкреатической системы, уровня глюкозы у 76,84%. Гиперферментемия определялась во всех случаях, превышала референсные значения в среднем в 2 ($p < 0,01$) раза. Изучение концентрации белков острой фазы также отмечалось во всех случаях.

При УЗИ органов брюшной полости у 93,68% наблюдаемых определялось увеличение размеров ПЖ, у 85,26% – повышение плотности ткани железы неомогенного характера, у 93,68% – неровные нечеткие контуры.

Оценка качества жизни по Гастроинтестинальному индексу (GIQLI) показала у всех 100% больных ухудшение по всем шкалам, причем отмечались четкие обратные коррелятивные взаимосвязи с интенсивностью болевого ($r = -0,56$; $p < 0,001$) и дискинетического ($r = -0,54$; $p < 0,001$) синдромов, гиперферментемией ($r = -0,61$; $p < 0,001$).

Проведенное сравнительное детальное изучение клинических и параклинических показателей продемонстрировало рациональность разработанной нами технологии этапного восстановительного лечения больных ХП в стационарных и санаторно-курортных условиях с использованием ЛФФ. Так, снижение интенсивности болевого синдрома в ОГ произошло в 93,88% ($p < 0,01$) случаев, в КГ – в 86,96% ($p < 0,01$), причем интенсивность болевого синдрома по шкале NRS в большей степени отмечалась в ОГ. Диспепсические проявления, в том числе, нарушения стула в виде диареи, а также явления цитолиза, холестаза, астении, также в большей степени уменьшились в ОГ. При этом более всего о преимуществе динамики клинических показателей свидетельствовали сроки их купирования: в ОГ положительный эффект от лечения наступил уже на 3-4-е сутки, а в КГ – на 5-6-е.

При копрологическом исследовании у больных ОГ уровень креатореи снизился в 2,64 ($p < 0,01$) раза, стеатореи – в 3,70 ($p < 0,01$), тогда как в КГ динамика была существенно ниже ($p < 0,05$): снижение креатореи и стеатореи произошло в 1,42 ($p < 0,01$) и в 1,57 ($p < 0,01$) раза. Это свидетельствовало об адекватно назначенной ЗФТ, фармакологический потенциал которой был усилен назначением МВ в виде внутреннего приема и электрофорезирования.

О восстановлении внешнесекреторной функции ПЖ свидетельствовала и динамика данных эластазного теста: уровень эластазы-1 в кале у пациентов ОГ повысился в 1,71 ($p < 0,01$) раз, в КГ – в 1,43 ($p < 0,01$) раза.

Применение адекватной фармакотерапии в соответствии с клиническими рекомендациями обеспечило снижение сывороточных острофазовых показателей, ферментемии, улучшение моторно-эвакуаторной функции кишечника, состояния ПЖ в обеих группах наблюдения, при этом незначительное преимущество данных показателей в ОГ объясняется нами уменьшением нежелательной гиперстимуляции панкреатической секреции под воздействием маломинерализованной щелочной МВ Славяновская [27, 60, 94, 127, 196].

Более всего включение в лечебный комплекс при стихании острого воспалительного процесса питьевой маломинерализованной МВ Славяновская по

митигированным методикам отразилось на положительной динамике показателей метаболизма: в ОГ показатели липидного обмена, цитолиза и холестаза достигли референсных значений (улучшение в 2,29 ($p < 0,01$) раза, что было достоверно значимо по отношению к конечным показателям в КГ.

Положительная динамика клинико-лабораторных и функциональных показателей обеспечила улучшение показателей КЖ, более благоприятную у пациентов ОГ: Итоговый результат по GIQLI у больных ОГ к концу курса стационарного лечения улучшился в 1,42 ($p < 0,05$) раза, в КГ – в 1,30 ($p < 0,05$).

Включение маломинерализованных МВ внутрь и в виде электрофоретирования повлияло на сроки госпитализации: среднее пребывание в круглосуточном стационаре больных ОГ оказалось меньше на 2,7 дня, чем в КГ.

Представленный в 5 главе анализ результативности санаторно-курортного лечения больных ХП продемонстрировал его высокую эффективность: нивелирование болевого синдрома в сравнении с данными при поступлении в санаторий произошло на 24,71% ($p < 0,05$), улучшение метаболизма – на 17,75% ($p < 0,05$), снижение гиперферментемии – на 17,49% ($p < 0,05$), удлинение времени кишечного транзита – на 22,04% ($p < 0,05$), результирующим чего явилось существенное восстановление физического и психического здоровья пациентов.

Детальный анализ показателей, полученных по данным отдаленных наблюдений, также позволил подтвердить целесообразность разработанной системы этапного восстановительного лечения больных ХП с использованием ЛФФ. Проведенный анализ показал, что в эти сроки в ОГ сохранялось существенное ($p < 0,01$) снижение интенсивности болевого синдрома и уменьшение частоты стула в сутки. Значения показателей метаболизма (АЛТ, АСТ, инсулин, кортизол) также были близки к референсным. Уровень фекальной эластазы-1 у пациентов ОГ в отдаленные сроки был выше референсных значений. Время кишечного транзита оставалось на уровне данных после выписки из стационара ($p < 0,05$), а в КГ пациенты фиксировали, что нарушения моторно-эвакуаторной функции толстого кишечника соответствовали таковым при

госпитализации в стационар. Результирующим явилось то, что пациенты ОГ оценивали КЖ по опроснику GIQLI достоверно значимо выше, чем КГ.

Сохранение достигнутых благоприятных результатов лечения в ОГ подтверждалось данными социальной эффективности: длительность ремиссии в течение 9-12 месяцев отмечалась в 44,44% случаев против 23,54% – в КГ; количество больных, нуждающихся в фармакотерапии, снизилось в 3,0 ($p < 0,01$) раза, тогда как в КГ – в 1,62 ($p < 0,05$) раза; по шкале удовлетворенности пациентов качеством оказания стационарной помощи Picker Institute questions физический и эмоциональный комфорт в течение года после этапного восстановительного лечения отмечали 75,0% больных ОГ и всего 54,41% пациентов КГ.

Преимущество разработанной нами технологии этапного восстановительного лечения больных ХП объясняется нами следующим. ЛФФ, особенно природные, к которым относятся питьевые МВ, оказывают положительное влияние на течение ХП [59, 94, 127, 137]. Изучение действия питьевых МВ при лечении больных ХП в стационарных условиях в нашем исследовании показало следующее: применение маломинерализованной слабоуглекислой сульфатно-гидрокарбонатной кальциево-натриевой МВ «Славяновская» оказало выраженный терапевтический эффект (по клиническим данным и данным функциональных методов исследования ПЖ). При этом механизмами улучшения морфо-функционального состояния ПЖ являлись следующие:

- во-первых, адекватно назначенная обезболивающая, антисекреторная, спазмолитическая терапия в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями, в том числе ЗФТ, фармакологический потенциал которой был усилен назначением МВ в виде внутреннего приема и электрофорезирования;

- во-вторых, наличие в воде Славяновского источника элементов кальция и магния, уменьшающих тканевую проницаемость и спастические явления в протоках ПЖ, обеспечило меньшую величину уклонения ферментов железы; затруднение выведения их протоками железы, проницаемость биологических мембран, (ацинозного аппарата и сосудов); выделение ферментов почками;

- в-третьих, гормономодулирующее и менее выраженное гормонстимулирующее действие маломинерализованной МВ «Славяновская» обеспечило нормализацию инсулин-кортизолового соотношения (уровень Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance в ОГ достиг референсных значений во всех случаях), свидетельствующего о стихании гормонального стресса в гастроэнтеро-панкреатической нейроэндокринной системе, обусловившего регресс клинической симптоматики ХП;

- в-четвертых, наличие в МВ Славяновская гидрокарбонатных ионов обеспечило ощелачивающий эффект, проявившийся смещением реакции среды в щелочную сторону, что обеспечило противовоспалительный эффект;

- в-пятых, способность питьевых МВ усиливать фармакологический потенциал используемых лекарственных средств способствовала оптимизации фармакотерапии;

- в-шестых, применение МВ обеспечило нивелирование НПР используемых в схеме лечения лекарственных препаратов за счет десенсибилизирующего, детоксицирующего, мочегонного, желчегонного и других лечебных эффектов.

Кроме того, использование гальванизации (электрофорез мексидола и затем МВ Славяновская) способствовало улучшению кровообращения и обменных процессов в ПЖ, а форетирование мексидола и, особенно, МВ, обладающей противоотечным действием, в ОГ усилило эти эффекты, а также способствовало улучшению репаративных процессов в железе, что и обеспечило незначительное преимущество конечных результатов в данной группе.

Усиление терапевтической эффективности разработанной нами технологии лечения больных ХП объясняется также проведением санаторно-курортного лечения в условиях Железноводского курорта с применением природных ЛФФ. При изучении влияния на больных ХП бальнеотерапии (внутренний и наружный прием МВ Славяновская), грязелечения, ЛФК, диетотерапии установлено достоверно значимое нивелирование болевого синдрома ($p < 0,05$), улучшение метаболизма ($p < 0,05$), снижение гиперферментемии ($p < 0,05$), удлинение времени кишечного транзита ($p < 0,05$), что в целом способствовало восстановлению

физического и психического здоровья. Следует считать, что это было обусловлено следующим:

- во-первых, кислоторегулирующим, противовоспалительным, репаративно-регенеративным, панкреорегулирующим, стресслимитирующим эффектами маломинерализованной сульфатно-гидрокарбонатной кальциево-натриевой МВ Славяновская,

- во-вторых, репаративно-регенеративным, нервно-трофическим, тонизирующим, противоотечным, мочегонным, секреторным и др. действием углекислых минеральных ванн;

- в-третьих, способностью лечебной грязи оказывать противовоспалительное, спазмолитическое действие;

- в-третьих, возможностями диетотерапии обеспечить организм питательными веществами, микроэлементами для восстановления метаболических, репарационно-регенеративных процессов;

- в-четвертых, способностью ЛФК в короткие сроки восстанавливать нарушенные функции организма;

- в-пятых, способностью ЛФФ усиливать фармакологический потенциал используемых лекарственных средств.

Следует отметить также, что грязелечение оказывает более выраженное стимулирующее влияние на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников, по сравнению с бальнеолечением. Этим объясняется выраженное положительное действие на больных ХП (учитывая противовоспалительное действие глюкокортикоидных гормонов и способность их стимулировать синтез ингибиторов протеолитических ферментов ПЖ).

Более высокая эффективность разработанной нами медицинской технологии лечения больных ХП объясняется нами следующим: во-первых, ЛФФ действуют как модуляторы действия лекарственных препаратов, во-вторых – однонаправленные эффекты используемых ЛФФ и лекарственных препаратов обеспечивают взаимопотенцирование лечебных эффектов, в-третьих – ЛФФ воздействуют на различные механизмы заболевания, то есть обладают

компаратностью [58, 104, 132, 133, 134]. При этом, в основе лечебных эффектов МВ лежит их способность через гастроэнтеро-панкреатическую нейроэндокринную систему нейтрализовывать действие соляной кислоты в проксимальных отделах ЖКТ, что особенно важно при ХП.

Особо стоит остановиться на безопасности разработанной нами технологии восстановительного лечения больных с обострением ХП в стационарных и санаторно-курортных условиях. Это объясняется нами с 3-х позиций: во-первых, применение МВ обеспечило нивелирование НПР используемых в схеме лечения лекарственных препаратов за счет десенсибилизирующего, детоксицирующего, мочегонного, желчегонного и других эффектов [45, 58, 104, 120, 143]; во-вторых, коррекция метаболических нарушений под воздействием маломинерализованных МВ позволяет снизить активность процессов катаболизма в ПЖ и вследствие этого – профилактировать НПР на используемые лекарственные препараты у больных ХП [17, 55, 145]; в-третьих, усиление фармакологического потенциала под воздействием ЛФФ позволяет предупредить не только развитие НПР на используемые лекарственные препараты, но и возникновение патологической бальнеореакции [47, 77, 113, 132].

Заключение

В целом, проведенные исследования свидетельствуют о благоприятном влиянии ЛФФ на этапах восстановительного лечения больных ХП: на стационарном этапе – с комплексным применением фармакотерапии и МВ в виде внутреннего приема и электрофоретирования по митигированным методикам; на санаторно-курортном – с использованием природных лечебных факторов Железноводского курорта (маломинерализованная МВ Славяновская, иловая сульфидная лечебная грязь озера Тамбукан, целебный климат среднегорья). Проведенный в сравнительном аспекте анализ клинико-лабораторных и функциональных показателей показал целесообразность такой тактики для оптимизации восстановительного лечения данной категории больных.

Для практического здравоохранения разработан метод этапного восстановительного лечения больных ХП с включением ЛФФ на всех этапах. Эти научные разработки дополняют медицинскую науку новыми теоретическими представлениями в области восстановительного лечения данной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Кислоторегулирующий, противовоспалительный, репаративно-регенеративный, панкреорегулирующий эффекты маломинерализованных сульфатно-гидрокарбонатных кальциево-натриевых минеральных вод, их способность усиливать фармакологический потенциал используемых лекарственных средств обеспечили на стационарном этапе достоверно значимую редукцию клинических и ультразвуковых показателей у 76,56% больных при редукции болевого синдрома в 3,56 ($p<0,01$) раза, диареи – в 1,94 ($p<0,01$), стеатореи – в 3,70 ($p<0,01$) и креатореи – в 2,64 ($p<0,01$) раза, снижение ферментативной активности – в 3,16 ($p<0,01$), острофазовых показателей крови – в 3,14 ($p<0,01$), улучшении моторно-эвакуаторной функции – в 1,35 ($p<0,05$), метаболического статуса – в 2,29 ($p<0,01$), качества жизни – в 1,42 ($p<0,01$) раза.

Это способствовало сокращению сроков пребывания в круглосуточном стационаре на 2,7 дня, достоверно значимо в сравнении с данными в контрольной группе, где применялось лечение в соответствии с российскими клиническими рекомендациями.

2. При назначении основного лечебного комплекса (фармакотерапии и маломинерализованных минеральных вод в виде внутреннего приема и электрофоретирования по митигированным методикам) и стандартного стационарного лечения выявлено сопоставимое количество нежелательных побочных реакций (8,13% против 10,63%), что свидетельствует о равноценной безопасности используемых медицинских технологий.

3. Санаторно-курортное лечение пациентов с хроническим панкреатитом непосредственно после стационарного в сравнении с исходными значениями при поступлении в санаторий обеспечивает нивелирование болевого синдрома на 24,71% ($p < 0,05$), улучшение метаболизма на 17,75% ($p < 0,05$), снижение гиперферментемии на 17,49% ($p < 0,05$), удлинение времени кишечного транзита на 22,04% ($p < 0,05$), что способствует восстановлению физического и психического здоровья.

4. Этапное восстановительное лечение (стационарное и санаторно-курортное) больных хроническим панкреатитом с использованием лечебных физических факторов обеспечивает сохранение достигнутых результатов: через 12 месяцев после санаторно-курортного лечения снижение выраженности болевого синдрома в сравнении с исходными значениями отмечалось в 3,35 ($p < 0,01$) раз, улучшение показателей метаболизма в 2,43 ($p < 0,01$) раз, удлинение времени кишечного транзита в 1,58 ($p < 0,05$), результирующим чего явилось улучшение качества жизни в 1,39 ($p < 0,01$) раз. В контрольной группе динамика данных показателей была достоверно ниже ($p < 0,05$).

5. Этапное восстановительное лечение больных хроническим панкреатитом с включением санаторно-курортного лечения обеспечивает более высокую социальную эффективность в сравнении с данными при стандартной терапии ($p < 0,05$): у 16 (44,44%) пациентов длительность ремиссии составила 9-12

месяцев; количество больных, нуждающихся в постоянной фармакотерапии, снизилось в 3,0 ($p < 0,01$) раза; удовлетворенность оказанной медицинской помощью отмечалась в 83,33% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для практического здравоохранения предложена методика этапного восстановительного лечения (стационарного и санаторно-курортного) больных хроническим панкреатитом, обеспечивающая достоверное увеличение длительности ремиссии заболевания, профилактирование осложнений, снижение медикаментозной нагрузки, улучшение качества жизни:

- стационарное лечение проводится в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронического панкреатита и дополнительно назначается маломинерализованная минеральная вода в виде внутреннего приема и электрофорезирования:

- диетическое питание – диета 5п с физиологической нормой белка (1/3 – животного происхождения), с низкой энергетической ценностью (с ограничением

жиров и углеводов), механически и химически щадящая, дробная (5-6 раз в сутки);

- Рабепразол по 40 мг 2 раза в сутки, внутривенно капельно, в течение 8 дней, с последующим переходом на капсулированные формы – по 20 мг, по 1 капсуле 2 раза в сутки, за 30 минут до еды;

- Креон 25000 ЕД по 1 капсуле с каждым приемом пищи;

- Дротаверин по 4,0 мл внутривенно капельно, в течение 8 дней;

- Кетопрофен по 20 мг в течение 3-5 дней;

- Гимекромон по 400 мг 3 раза в день, за 30-40 минут до еды;

- Амитриптилин по 25 мг 1 раз, в вечернее время.

С 3-4-го дня в программу лечения были включены:

- внутренний прием бутилированной маломинерализованной (3,6 г/л) слабоуглекислой сульфатно-гидрокарбонатной кальциево-натриевой минеральная вода Славяновская, из расчета 2,0-2,5 мл на кг массы тела, медленно, 3 раза в день, за 30 минут до еды, температурой – 40-42 С;

- лекарственный электрофорез по Щербаку: первые 6 процедур – электрофорез 5% раствора мексидола, препарат наносили на каждую прокладку раздвоенного электрода-анода (размер прокладок по 250 см²), который располагали на шейные паравертебральные зоны, катод (размер прокладки 250 см²) – на пояснично-крестцовую область, первые 2 процедуры начинали с силы тока 6 мА при экспозиции 6 минут, затем силу тока увеличивали на 2 мА, а время – на 2 минуты; процедуры проводили через 1,5 часа после приема пищи, экспозицией – 10 минут, ежедневно, курс – 6 процедур; вторые 6 процедур проводили с применением МВ «Славяновская» на оба электрода – раздвоенный электрод-анод устанавливали на шейно-воротниковую зону, катод – на пояснично-крестцовую область, при силе тока - 10 мА, экспозиции – 10 минут, через 1,5 часа после приема пищи, ежедневно, 6 процедур на курс лечения;

● санаторно-курортное лечение проводится непосредственно после выписки из стационара на бальнеоклиматических курортах с наличием маломинерализованных минеральных вод сульфатно-гидрокарбонатного

кальциево-натриевого, хлоридно-гидрокарбонатного натриево-кальциевого состава (курорты Кавказских Минеральных Вод (Ессентуки, Железноводск), курорты Республики Крым, Аршан, Боржоми, Дарасун, Кармадон, Нальчик, Тиб, Хилово, Шмаковка) в течение 18 дней:

- диетическое питание – диета 5п, высокобелковая, с умеренным ограничением жиров и углеводов, механически и химически щадящая, дробная (4-5 раз в сутки);

- лечебная физкультура групповая при заболеваниях печени;

- питьевая маломинерализованная слабоуглекислая сульфатно-гидрокарбонатная кальциево-натриевая минеральная вода типа Славяновской из расчета 2,5-3,0 мл на кг массы тела 3 раза в день за 30-40 минут до еды, температурой – 40-42 С;

- Рабепразол по 10 мг, по 1 капсуле 2 раза в сутки;

- Гимекромон 400 мг, по 1 таблетке 3 раза в день, на фоне питьевой минеральной воды;

- углекислые минеральные ванны с минеральной водой Славяновская, температурой 36-37°С, экспозицией – 15 минут, через день, № 8 на курс лечения;

- грязевые аппликации на шейно-воротниковую зону, температурой – 36-37°С, продолжительностью 12 минут, через день, курс лечения – 8 процедур.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования заключаются в постановке вопроса о проведении специализированной медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация» больным ХП со II и III степенью нарушений функций организма в рамках программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Это обусловлено развитием у данной категории больных экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ, стойкого болевого синдрома, существенного ухудшения КЖ, что требует обеспечения мультидисциплинарного подхода к ведению пациента с включением в реабилитационные программы II и III этапов природных и преформированных ЛФФ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
Ед/л – единица на литр
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗФТ – заместительная ферментная терапия
ИМТ – индекс массы тела
КГ – контрольная группа
КЖ – качество жизни
ЛФФ – лечебные физические факторы
МВ – минеральная вода
мг/л – миллиграмм на литр
МЕ/л – международная единица на литр

МКФ – Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

ммоль/л – миллимоль на литр

НПР – нежелательные побочные реакции

ОГ – основная группа

ПЖ – поджелудочная железа

СРБ – С-реактивный белок

ХП – хронический панкреатит

ЩФ – щелочная фосфатаза

GIQLI – Gastrointestinal quality of life index – Гастроинтестинальный индекс КЖ

HbA1c – гликозилированный гемоглобин

NRS – Numeric rating scale – цифровая рейтинговая шкала боли

ppm – масса на единицу объема (отношение массы водорода к массе воды, 1 миллионная доля грамма водорода, растворенного в 1 г воды)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамович С. Г., Куликов А. Г. Клиническая физиотерапия в гастроэнтерологии. Часть 1: практическое пособие / С. Г. Абрамович, А. Г. Куликов. - Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2016. - 52 с.
2. Абрамович С. Г., Куликов А. Г., Долбилкин А. Ю. Бальнеотерапия хлоридными натриевыми минеральными водами при артериальной гипертензии // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2015. - Том 14, № 4 - С. 47-52.
3. Адилов М. М., Здзитовецкий Д. Э., Борисов Р. Н. Современные аспекты хирургического лечения панкреонекроза // Современные проблемы науки и образования. - 2021. - № 2.
4. Алексашина Д. С. Обоснование программы дифференциальной диагностики асептического и инфицированного панкреонекроза: Автореферат дис. канд. мед. наук. - Астрахань, 2017. - 24 с.
5. Алексеенко С. А., Багненко С. Ф., Быков М. И., Будзинский С. А., Буриев И. М., Вишневский В. А., Гальперин Э. И., Глабай В. П., Гольцов В. Р., Дюжева Т.

Г., Захарова М. А., Ивашкин В. Т., Кармазановский Г. Г., Кардашева С. С., Королев М. П., Красильников Д. М., Кригер А. Г., Кучерявый Ю. А., Маев И. В., Майстренко Н. А., Осипенко М. Ф., Охлобыстин А. В., Прудков М. И., Симаненков В. И., Солоницин Е. Г., Федоров А. Г., Федоров Е. Д., Хлынов И. Б., Чикунова М. В., Шабунин А. В., Шаповальянц С. Г., Шептулин А. А., Шифрин О. С. Хронический панкреатит (клинические рекомендации Российского общества хирургов, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Международной общественной организации «Ассоциация хирургов-гепатологов» и Ассоциации «Эндоскопическое общество «РЭндО» / Утверждены Минздравом России (20.04.2021).

6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. - М., 2015. - 112 с.

7. Анисимов Б. Н., Карбышева Н. В., Кузьмина О. М., Брильков Д. В., Лебедева О. А., Козлов В. А., Кузнецов А. Н. Способ КВЧ-фореза в реабилитации лиц с дегенеративно-дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата на курортном этапе // Патент RU 2609998. - 2015-10-19.

8. Антонюк М. В., Кантур Т. А., Кучерова Е. В. Возможности применения минеральной воды в комплексном лечении острого верхнечелюстного синусита // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2015. - № 1. - С. 38-43.

9. Афанасенкова Т. Е., Дубская Е. Е. Влияние эрадикационной терапии на качество жизни больных // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2021. - Т. 193, № 9. - С. 53-55.

10. Афанасьева В. В., Потапчук А. А. Применение категорий Международной классификации функционирования при организации медицинской реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. - 2020. - Т. 27, № 1. - С 26-36.

11. Байдарова М. Д. Дуоденумсохраняющие тотальные проксимальные резекции при заболеваниях поджелудочной железы: Автореферат дис. канд. мед. наук. - М., 2021. - 23 с.

12. Барышникова Н., Белоусова Л., Петренко В., Павлова Е. Оценка качества жизни гастроэнтерологических больных // Врач. - 2013. - № 7. - С. 62-65.
13. Белякова С. В. Социально-демографическая и клиническая характеристика больных хроническим панкреатитом в Московской области: Автореферат дис. канд. мед. наук. - М., 2019. - 24 с.
14. Берг А. В., Пенина Г. О. Клинико-функциональная характеристика лиц с ограниченными возможностями вследствие болезней периферической нервной системы в трудоспособном возрасте // Клиническая медицина. - 2021. - Т. 99, № 2. - С. 108-114.
15. Богомолов А. Ю. Оптимизация ранней диагностики и прогнозирования Богомолов А. Ю. осложненных клинических форм хронического панкреатита: Автореферат дис. канд. мед. наук. - Рязань, 2019. - 24 с.
16. Борисова Н. А., Иванова М. А., Аверцев Г. Н., Байкова Л. И., Нигматуллина К. Ф. Лечение ранних форм сосудистых заболеваний мозга эндоназальным электрофорезом с мексидолом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2006. - № 1. - С. 14-16.
17. Ботвинева Л. А., Кайсинова А. С., Федорова Т. Е., Самсонова Н. А., Васин В. А. Питьевые минеральные воды в восстановительном лечении пациентов с метаболическим синдромом // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2018. - Т. 17, № 1. - С. 15-18.
18. Булгаков С. А. Пептидные лекарства в панкреатологии: состояние проблемы и перспективы // Доказательная гастроэнтерология. - 2018. - Т. 7, № 4. - С. 30-34.
19. Бурдули Н. М., Гутнова С. К. Влияние низкоинтенсивной лазерной терапии на агрегационные свойства тромбоцитов при хроническом панкреатите / Н.М. Бурдули, // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2007. - Т. 8, №4. - С. 30-32.
20. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и научного общества гастроэнтерологов России (2-е издание) / Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И., Сас Е. И., Саликова С. П., Губонина И. В., Ткаченко Е. И., Ситкин С. И., Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Белоусова Е. А., Макаручук П. А.,

Еремина Е. Ю., Сарсенбаева А. С., Абдулганиева Д. И., Тарасова Л. В., Громова О. А., Ратников В. А., Козлов К. В., Ратникова А. К. и др. - Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2021. - № 3 (187). - С. 5-82.

21. Винярская И. В. Качество жизни детей как критерий оценки состояния здоровья и эффективности медицинских технологий: Автореферат дис. доктора мед. наук. - М. 2008. - 44 с.

22. Волосевич Н. В. Диагностика и комплексное лечение хронического панкреатита на курорте Горячий ключ: Автореферат дис. канд. мед. наук. - Краснодар, 1972. - 24 с.

23. Всемирная организация здравоохранения. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья / Женева: ВОЗ; 2001. Ссылка активна на 12.09.21.

24. Гальчина Ю. С. МСКТ-предикторы послеоперационного панкреатита при резекциях поджелудочной железы: Автореферат дис. канд. мед. наук. - М., 2020. - 23 с.

25. Гамгия Н. В. Возможности использования гастроинтестинального индекса качества жизни в оценке результатов хирургического лечения больных калькулезным холециститом: Автореферат дис. канд. мед. наук. - М., 2006. - 24 с.

26. Ганская М. М. Эффективность курортного лечения больных хроническим панкреатитом на Железноводском курорте: Дис. канд. мед. наук. - Пятигорск, 1972. - 268 с.

27. Гастроэнтерология. Стандарты медицинской помощи. Критерии оценки качества. Фармакологический справочник. // М.: Изд. Группа ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 452 с.

28. Гриневич В. Б., Сас Е. И., Щербина Н. Н., Тряпицын А. В., Егоров Д. В. Применение полиферментного препарата «Креон 25000» в составе комплексной терапии больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2010. - № 1. - С. 14-18.

29. Гильмутдинова Л. Т., Исева Д. Р., Ямилова Г. Т., Исмагилова А. А., Назарова Э. М., Мустафин Х. М., Ахмадуллин Р. Р., Боговазова Л. Р. Применение

- общей магнитотерапии в восстановительном лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 7-1. - С. 71-75.
30. Гильмутдинова Л. Т., Фархшатов И. Р., Гильмутдинов А. Р., Янбухтин Н. Р., Карпова Е. С., Абдрахманова С. З., Фаизова Э. Р., Гильмутдинов Б. Р. Санаторная реабилитация пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, с применением кумысолечения и углекислых ванн // Курортная медицина. - 2021. - № 3. - С. 67-72.
31. Гришина Е. Е. Комплексное исследование результатов эндохирургического лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Автореферат дис. канд. мед. наук. - Уфа, 2016. - 23 с.
32. Губергриц Н. Б. Хроническая абдоминальная боль. Панкреатическая боль: как помочь больному. - М.: ИД Медпрактика. - М, 2005. - 176 с.
33. Губергриц Н. Б. Способ лечения обострения хронического панкреатита: Патент на изобретение № RU 2185203. МПК А61N1/30. 20.07.2002.
34. Губергриц Н. Б., Крылова Е. А., Гайдар Ю. А., Бурка А. А. Особенности патогенеза, прогрессирования и структуры фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». - 2019. - Т. 20, № 3 (395). - С. 11-15.
35. Губергриц Н. Б., Крылова Е. А., Гайдар Ю. А. Проапоптотические протеазы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2019. - Т. 29, № 3. - С. 49-57.
36. Гулов М. К. Исследование качества жизни пациентов – важный инструмент для оценки эффективности методов хирургического лечения осложненной язвенной болезни // Вестник Авиценны. - 2018. - Т. 20, № 2-3. - С. 181-189.
37. Дроздов Е. С., Кошель А. П., Клоков С. С., Провоторов А. С. Протоколы ускоренной реабилитации в хирургической панкреатологии: опыт одного центра // Сибирское медицинское обозрение. - 2020. - № 2. - С. 80-86.
38. Дубцова Е. А., Винокурова Л. В., Никольская К. А., Кирюкова М.А., Бордин Д.С. Хронический панкреатит как фактор риска рака поджелудочной железы

(описание клинического случая) // Альманах клинической медицины. - 2018. - Т. 46, № 5. - С. 542-549.

39. Дубцова Е. А., Кирюкова М. А., Никольская К. А., Бордин Д. С. Влияние заместительной ферментной терапии на течение хронического панкреатита и рака поджелудочной железы // Эффективная фармакотерапия. - 2019. - Т. 15, № 18. - С. 30-34.

40. Егоров В. И., Кубышкин В. А., Кармазановский Г. Г. Гетеротопия ткани поджелудочной железы как причина хронического панкреатита. Типичные и редкие варианты // Хирургия. - 2007. - № 11. - С. 24-31.

41. Егиев В. Н., Майорова Ю. Б., Мелешко А. В., Зорин Е. А. Определение качества жизни пациентов (ИКЖ) с морбидным ожирением с одномоментным анализом трех опросников – SF-36, GIOLI и анкеты ИКЖ // Вестник РУДН, серия Медицина. - 2015. - № 1. - С. 46-54.

42. Ермолов А. С., Благовестный Д. А., Рогаль М. Л., Омелянович Д. А. Отдаленные результаты лечения тяжелого острого панкреатита // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. - 2016. - № 10. - С. 11-15.

43. Ерокина Н. Л., Лепилин А. В., Ильюхин А. В., Рогатина Т. В., Парфенова С. В. Физиотерапия при обострении хронического пародонтита // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2019. - № 4. - С. 114.

44. Ефименко Н. В., Глухов А. Н., Данилов С. Р., Поволоцкая Н. П., Ляшенко С. И., Курбанов В. А., Кайсинова А. С., Чалая Е. Н. Исследование курортных ресурсов – приоритетная задача ФГБУ ПГНИИК ФМБА России // Курортная медицина. - 2015. - № 2. - С. 8-13.

45. Ефименко Н. В., Кайсинова А. С. Санаторно-курортный этап реабилитации больных с распространенными социально значимыми и профессиональными заболеваниями // Цитокины и воспаление. - 2014. - Т. 13, № 3. - С. 94-95.

46. Ефименко Н. В., Кайсинова А. С., Мецаева З. В., Федорова Т. Е., Ортабаева М. Х. Минеральные воды в реабилитации больных с неалкогольными поражениями печени на стационарном этапе // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2012. - Т. 89, № 1. - С. 17-20.

47. Ефименко Н. В., Кайсинова А. С., Федорова Т. Е., Ботвинева Л. А. Эффективность курортной терапии с применением питьевых минеральных вод эссентукского типа при лечении неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2-го типа. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2015. - № 3. - С. 14-17.
48. Ефимова О. В. Клинико-генетическая характеристика и основные факторы риска у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы: Автореферат дис. канд. мед. наук. - Новосибирск, 2020. - 24 с.
49. Иванова Г. Е., Боголепова А. Н., Левин О. С., Шамалов Н. А., Хасанова Д. Р., Янишевский С. Н., Захаров В. В., Хатькова С. Е., Стаховская Л. В. Основные направления лечения и реабилитации неврологических проявлений COVID-19. Резолюция совета экспертов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2021. - Т. 121, № 6. - С. 145-151.
50. Иванова Г. Е., Мельникова Е. В., Шамалов Н. А., Бодрова Р. А., Шмонин А. А., Суворов А. Ю., Нырклов Г. В., Тулупов Д. О. Использование МКФ и оценочных шкал в медицинской реабилитации // Вестник восстановительной медицины. - 2018. - № 3. - С. 14-20.
51. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Алексеева О. П., Алексеенко С. А., Барановский А. Ю., Зольникова О. Ю., Корочанская Н. В., Маммаев С. Н., Хлынов И. Б., Цуканов В. В. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения в различных субъектах Российской Федерации в период пандемии новой коронавирусной инфекции // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2021. - Т. 31, № 5. - С. 25-33.
52. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В., Алексеенко С. А., Белобородова Е. В., Кучерявый Ю. А., Лапина Т. Л., Трухманов А. С., Хлынов И. Б., Чикунова М. В., Шептулин А. А., Шифрин О. С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы // Российский журнал

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2018. - Т. 28, № 2. - С. 72-100.

53. Иващенко А. С., Ежов В. В., Северин Н. А. Эффективность медицинской реабилитации при ишемической болезни сердца в составе санаторно-курортного лечения. Евразийский кардиологический журнал. - 2017. - № 2. - С. 28-32.

54. Кайсинова А. С. Система медицинских технологий санаторно-курортной реабилитации больных с эрозивно-язвенными эзофагогастродуоденальными заболеваниями: Автореферат дис. доктора мед. наук. - Пятигорск, 2013. - 44 с.

55. Кайсинова А. С., Качмазова И. В., Глухов А. Н., Меркулова Г. А. Динамическая электронейростимуляция в медицинской реабилитации хронического панкреатита на курорте // Курортная медицина. - 2015. - № 2. - С. 102-104.

56. Кайсинова А. С., Майрансаев З. Р., Русак А. И., Козаева Т. Т., Козлова В. В., Цагараева З. Р., Данилов С. Р. Бальнеологическая ценность сероводородных источников курорта Тамиск Республики Северная Осетия-Алания // Курортная медицина. - 2018. - № 4. - С. 13-17.

57. Кайсинова А.С., Махинько А.Н., Узденов М.Б., Хапаева Ф.М., Ахкубекова Н.К. Медицинская реабилитация больных хроническим панкреатитом в сочетании с синдромом раздраженного кишечника на стационарном этапе // Азербайджанский медицинский журнал. - 2021. - № 2. - С. 37-44.

58. Кайсинова А. С., Качмазова И. В., Глухов А. Н., Меркулова Г. А., Осипов Ю. С. Динамика показателей метаболизма под влиянием курортного лечения при хроническом панкреатите (непосредственные результаты) // Цитокины и воспаление. - 2014. - Т. 13, № 3. - С. 103-104.

59. Качмазова И. В. Динамическая электронейростимуляция в комплексном курортном лечении больных хроническим панкреатитом: Автореферат дис. канд. мед. наук. - Пятигорск, 2014. - 24 с.

60. Ким С. А. Комплексное санаторно-курортное лечение дисбактериоза кишечника у больных хроническим холециститом и панкреатитом: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Пятигорск, 2008. - 24 с.

61. Кобякова О. С., Деев И. А., Тюфилин Д. С., Куликов Е. С., Табакаев Н. А., Воробьева О. О. Удовлетворенность медицинской помощью: как измерить и сравнить // Социальные аспекты здоровья населения. - 2016. - Т. 49, № 3.
62. Конова О. М., Дмитриенко Е. Г., Давыдова И. В., Зимина Е. П., Ахмедулина Д. И., Ружнова О. Н., Сахарова Е. В., Нигматуллина М. В., Исаенкова С. В., Дмитриенко Т. Г. Оценка эффективности электрофореза с полиминеральными салфетками на основе природной йодобромной воды у детей раннего возраста с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2015. - Т. 92, № 1. - С. 32-36.
63. Котенко К. В., Фролков В. К., Нагорнев С. Н., Корчажкина Н. Б., Гусакова Е. В., Челомбитько Е. Г. Перспективы применения питьевых минеральных вод в реабилитации пациентов с коронавирусной (COVID-19) инфекцией: анализ основных саногенетических механизмов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2021. - Т. 98, № 6-2. - С. 75-84.
64. Критерии эффективности санаторно-курортного лечения детей с использованием балльной оценки: Методические рекомендации 12-15/6-39 / В. Г. Ясногородский, Э. Б. Боровик, Г. М. Баранова, Ю. В. Подлужный, Т. В. Карачевцева, И. К. Таланова, Н. Н. Беспалько, Н. В. Данилова, Т. Д. Тарасенко, М. А. Хан. - М., 1989. - 30 с.
65. Койшибаева Л. М., Баймуратова М. Г. Методы оценки качества жизни и возможности их применения у пациентов после операций на желчных путях // Медицина и экология. - 2016. - № 4. - С. 47-60.
66. Крылова Е. А., Руденко А. И., Гайдар Ю. А. Морфологические и функциональные изменения поджелудочной железы при развитии экспериментального хронического панкреатита // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2019. - № 1. - С. 31-36.
67. Куликов А. Г., Турова Е. А. Питьевые минеральные воды: проблемные вопросы и перспективы использования в лечении и реабилитации // Вопросы

курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2021. - Т. 98, № 6. - С. 54-60.

68. Курзанов А. Н. Эффекты криовоздействия на поджелудочную железу // Успехи современного естествознания. - 2014. - № 12-4. - С. 340-344.

69. Курортология Кавказских Минеральных Вод / Бабякин А. Ф., Ефименко Н. В., Глухов А. Н., Гринзайд Ю. М., Данилов С. Р., Кайсинова А. С., Корчажкина Н. Б., Поволоцкая Н. П., Полозков И. М., Чалая Е. Н. - Пятигорск, 2009. - Том 1. - 295 с.

70. Курортология Кавказских Минеральных Вод / Бабякин А. Ф., Ефименко Н. В., Амиянц В. Ю., Андриенко Н. Г., Блинкова Л. Н., Великанов Д. И., Глухов А. Н., Гринзайд Ю. М., Жерлицина Л. И., Кайсинова А. С., Корчажкина Н. Б., Кринчян Р. Г., Осипов Ю. С., Поволоцкая Н. П., Полозков И. М., Товбушенко М. П., Чалая Е. Н. - Пятигорск, 2011. - Том 2. - 368 с.

71. Кучерова Е. В., Антонюк М. В., Кантур Т. А. Электрофорез минеральной воды в комплексном лечении острых верхнечелюстных синуситов // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2013. - Т. 53, № 1. - 27-28.

72. Кучерявый Ю. А., Кирюкова М. А., Дубцова Е. А., Бордин Д. С. Клинические рекомендации АСГ-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом преломлении // Эффективная фармакотерапия. - 2020. - Т. 16, № 15. - С. 60-72.

73. Кчибеков Э. А. Клинико-диагностическое значение белков острой фазы при остром панкреатите и холецистите: автореферат дис. канд. мед. наук. - Астрахань, 2005. - 22 с.

74. Лорер В. В., Жукова Т. Н. Применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в оценке комплексной реабилитации инвалидов // Клиническая и специальная психология. - 2017. - Т. 6, № 3. - С. 116-134.

75. Лысенко С. Г., Хохлова А. В., Демиденко В. В. К эффективности использования мексидола у больных хроническим панкреатитом в стадии

обострения // Медицинские науки. Материалы XVI международной научно-практической конференции. - 2016. - № 16-2. - С. 128-134.

76. Любчик В. Н., Буглак Н. П., Каладзе Н. Н. Лечебное применение натуральных минеральных питьевых вод Республики Крым. Монография. - Симферополь, 2016. - 174 с.

77. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом // Терапевтический архив. - 2013. - № 2. - С. 65-72.

78. Маев И. В., Бидеева Т. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Буеверов А. О. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций // Терапевтический архив. - 2018. - № 8. - С. 81-85.

79. Мамедов М. Н., Уманец М. О. Новый стандарт оценки эффективности медицинской помощи пациентам с ХНИЗ на этапе санаторно-курортной реабилитации // Профилактическая медицина. - 2020. - Т. 23, № 6. - С. 135-142.

80. Масловский Л. В. Дифференцированное применение ферментных препаратов в лечении хронического панкреатита // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - № 13. - С. 8-14.

81. Махрамов З. Х., Кирьянова В. В., Шугаев А. И. Особенности применения биорезонансной терапии в лечении больных хроническим панкреатитом в стадии обострения // Вестник Авиценны. - 2011. - № 2. - С. 66-73.

82. Мельникова Е. В., Буйлова Т. В., Бодрова Р. А., Шмонин А. А., Мальцева М. Н., Иванова Г. Е. Использование международной классификации функционирования (МКФ) в амбулаторной и стационарной медицинской реабилитации: инструкция для специалистов // Вестник восстановительной медицины. - 2017. - № 6 (82).

83. Мельникова Ю. В. Оптимизация комплексной терапии острого панкреатита с использованием мексидола: Автореферат дис. канд. мед. наук. - Курск, 2004. - 24 с.

84. Мельникова Е. В., Шмонин А. А., Мальцева М. Н., Иванова Г. Е. Модифицированная шкала Рэнкина – универсальный инструмент оценки

независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации // *Consilium Medicum*. - 2017. - Т. 19, № 2.1. - С. 8-13.

85. Мизин В. И., Северин Н. А., Дудченко Л. Ш., Ежов В. В. Методология оценки реабилитационного потенциала и эффективности медицинской реабилитации у пациентов с патологией кардиореспираторной системы в соответствии с «Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» // Труды Академического НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И. М. Сеченова. - Ялта, 2016. - С. 2-23.

86. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Евсиков А. Е. Оценка эффективности и безопасности применения микронизированных препаратов у больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы // *РМЖ. Гастроэнтерология*. - 2017. - Т. 17. - С. 1225-1231.

87. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Топчий Т. Б., Скибина Ю. С., Евсиков А. Е. Подходы к лечению больных синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, развившимся в связи с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта // *Лечащий врач*. - 2017. - № 2. - С. 86-92.

88. Миронов В. И., Ходасевич Л. С. Физические методы лечения панкреатита: возможности и перспективы // *Курортная медицина*. - 2020. - № 1. - С. 40-51.

89. Митушева Э. И., Сайфутдинов Р. Г., Шаймарданов Р. Ш., Бадретдинова А. Р. Изменения в органах гепатопанкреатобилиарной системы и качество жизни пациентов после холецистэктомии // *Казанский медицинский журнал*. - 2015. - Т. 96, № 3. - С. 348-353.

90. Назаров В. Е., Спириин А. Н. Индивидуализированная антисекреторная и полиферментная терапия острого панкреатита легкой степени // *Consilium Medicum*. - 2017. - Т. 19 (8.1. Гастроэнтерология). - С. 28-34.

91. Натальский А. А., Тарасенко С. В., Зайцев О. В., Богомолов А. Ю., Песков О. Д., Кадыкова О. А. Качество жизни у больных хроническим панкреатитом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. - 2018. - Т. 157, № 9. - С. 115-120.

92. Низамов И. Г., Сабиров Л. Ф. Вопросы комплексной оценки результативности санаторно-курортной помощи // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 1.
93. Новожилова Л. И. Дифференцированная курортная терапия больных хроническим панкреатитом и ее клиничко-физиологическое обоснование: Дис. докт. мед. наук. - Пятигорск, 1980. - 310 с.
94. Оранский И. Е., Федоров А. А., Разумов А. Н. Системный подход к сохранению здоровья работников промышленных предприятий // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2016. - Т. 93, № 4. - С. 20-23.
95. Оранский И. Е., Разумов А. Н., Федоров А. А. Вопросы стратегии адаптации, тактики лечения (гармонизации биоритмов в курортной медицине (дискуссионная статья) // Курортная медицина. - 2015. - № 4. - С. 94-97.
96. Охлобыстин А. В., Татаркина М. А., Охлобыстина О. З., Будзинский С. А., Павлов П. В., Лабуць Л. А. Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2019. - Т. 29, № 5. - С. 26-35.
97. Охлобыстин А. В., Уфимцева А. К., Татаркина М. А., Охлобыстина О. З., Ивашкин В. Т. Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2021. - Т. 31, № 4. - С. 37-44.
98. Пак А. Г. Низкочастотные электрические токи и ультразвук в комплексе с пелоидотерапией в реабилитации детей, больных вторичным хроническим панкреатитом: Автореферат дис. канд. мед. наук. - Пятигорск, 2005. - 22 с.
99. Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Сильвестрова С. Ю. Профилактика и лечение функциональных запоров в свете консенсуса Рим III // РМЖ. - 2006. - Том 8, № 2. - С. 109.
100. Пилат Т. Л., Кузьмина Л. П., Лашина Е. Л., Коляскина М. М., Безрукавникова Л. М., Бессонов В. В., Коростелева М. М., Гуревич К. Г., Лагутина Н. П., Ханферьян Р. А. Овсяная каша с травами и семенами льна способствует

уменьшению абдоминального болевого синдрома при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Доказательная гастроэнтерология. - 2020. - Т. 9, № 2. - С. 20-28.

101. Пенионжкевич Д. Ю. Новый метод восстановительного лечения больных с нарушениями церебрального метаболизма электрофорезом с Мексидолом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2006. - № 1. - С. 38-41.

102. Петухов А. Б., Маев И. В., Особенности лечебного питания больных хроническим панкреатитом // Доказательная гастроэнтерология. - 2014. - № 3 (1). - С. 15-19.

103. Питьевые минеральные воды в лечебно-профилактических и реабилитационных программах: Клинические рекомендации / М. Ю. Герасименко, Р. М. Филимонов, Т. Р. Филимонова, О. М. Мусаева, П. В. Астахов. - М., 2015. - 23 с.

104. Поберская В. А., Лян Н. А. Пелоидотерапия в педиатрической практике в условиях бальнеогрязевого курорта // Вестник восстановительной медицины. 2020. - Т. 98, № 4. - С. 77-81.

105. Постановление Правительства Российской Федерации от 26.12.2017 N 1640 «Об утверждении Государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» с изменениями от 24.07.2021.

106. Потёмина Т. Е., Кузнецова С. В., Перешеин А. В., Самойлова О. Ю., Янушанец О. И. Качество жизни в здравоохранении: критерии, цели, перспективы // Российский остеопатический журнал. - 2018. - № 3-4. - С. 98-106.

107. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 ноября 2004 г. N 277 «Об утверждении стандарта санаторно-курортной помощи больным с болезнями печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы».

108. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития от 27.10.2005 № 651 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с другими хроническими панкреатитами».

109. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2012 № 906н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гастроэнтерология».
110. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 4 мая 2018 г. № 201н «Об утверждении показателей, характеризующих критерии оценки качества условий оказания услуг медицинскими организациями, в отношении которых проводится независимая оценка».
111. Применение грязи «ТОМЕД» в клинической практике: учебное пособие / А. Г. Куликов, Т. Н. Зайцева, Д. Д. Воронина; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». - М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. - 42 с.
112. Природные лечебные факторы: основы курортологии / Под ред. Е. М. Иванова, М. В. Антонюк. Владивосток: Издательство Дальневосточного университета, 2007. - 198 с.
113. Пронин Н. А. Хирургическое лечение хронического панкреатита с учетом морфологических вариантов сосудистого русла поджелудочной железы: Автореферат дис. канд. мед. наук. - Рязань, 2018. - 24 с.
114. Профилактика некоторых заболеваний внутренних органов / Под ред. К. С. Тернового. - Киев: Вища школа, 1983. - 261 с.
115. Прядко А. С. Оптимизированные подходы в хирургическом лечении больных хроническим панкреатитом: Автореферат дис. доктора мед. наук. - СПб., 2021. - 44 с.
116. Ревенко Н. А., Каладзе Н. Н., Мельцева Е. М., Алешина О. К. Влияние санаторно-курортного лечения на показатели саногенеза у детей с артериальной гипертензией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2021. - Т. 66, № 4. - С. 234-235.
117. Ростовщикова С. И. Оценка эффективности мексидола при эндоназальном электрофорезе в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с психоорганическим синдромом атеросклеротического генеза // Евразийский союз ученых (ЕСУ). - 2019. - № 10 (67). - С. 37-38.

118. Самгина Т. А. Роль совместного влияния полиморфизма rs1799930 гена NAT2-590 G>A и употребления алкоголя в развитии острого панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2020. - Т. 30, № 6. - С. 40-44.
119. Санаторно-курортное лечение. Национальное руководство / Абусева Г. Р., Адилов В. Б., Антипенко П. В., Бадтиева В. А., Бобровницкий И. П., Богачева Е. Л., Бойко Э. В., Болотова Н. В., Буланьков Ю. И., Бутко Д. Ю., Быков А. Т., Ветитнев А. В., Демченко Е. А., Дидур М. Д., Довгань И. А., Дудченко Л. Ш., Ежов В. В., Ермоленко Т. В., Ефименко Н. В., Иванова Е. С. и др. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 752 с.
120. Сарсенбаева А. С., Домрачева Е. В. Дифференцированный подход к эрадикационной терапии у больных хроническим панкреатитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2020. - № 6. - С. 64-70.
121. Свирский Д. А., Антипин Э. Э., Бочкарева Н. А., Ибрагимов А. Т., Яковенко М. П., Недашковский Э. В. Криоанальгезия. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. - 2020. - № 4. - С. 58-73.
122. Свистунов А. А., Буторова Л. И., Осадчук М. А., Киреева Н. В., Токмулина Г. М., Ардатская М. Д. Синдром билиарной боли в свете Римских критериев IV: рациональный подход к выбору спазмолитической терапии в клинической практике // Доказательная гастроэнтерология. - 2018. - Т. 7, № 2. - С. 59-69.
123. Селянина Г. А., Колесников О. Л., Долгушин И. И., Колесникова А. А. Об иммуотропном действии питьевых минеральных вод // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2001. - № 4. - С. 51-53.
124. Система поддержки принятия врачебных решений. Гастроэнтерология: Клинические протоколы лечения / Составители: Бордин Д. С., Бакулин И. Г., Березина О. И., Быкова С. В., Винницкая Е. В., Гуляев П. В., Дубцова Е. А., Князев О. В., Кучерявый Ю. А., Ливзан М. А., Маев И. В., Никонов Е. Л., Никольская К. А., Осипенко М. Ф., Сабельникова Е. А., Селезнева Э. Я., Скворцова Т. А., Эмбутниекс Ю. В. - М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. - 136 с.

125. Собко Е. А., Демко И. В., Крапошина А. Ю., Гордеева Н. В., Ищенко О. П., Егоров С. А., Окулова Д. Н., Смольников Н. С., Авдеева А. И. Оценка показателей качества жизни и роли приверженности в достижении контроля при бронхиальной астме тяжелого течения // Медицинский совет. - 2021. - Т. 16. - С. 45-51.
126. Стафорандова Н. В. Метаболические эффекты питьевой терапии больных хроническим вторичным панкреатитом: Автореферат дис. канд. мед. наук. - Пятигорск, 2004. - 17 с.
127. Судовых И. Е., Дробязгин Е. А., Чикинев Ю. В., Токмаков И. А. Гастроинтестинальный индекс качества жизни пациентов после эзофагопластики // Acta Biomedica Scientifica. - 2012. - V. 4 (2). - P. 22-125.
128. Супонева Н. А., Юсупова Д. Г., Жирова Е. С., Мельченко Д. А., Таратухина А. С., Бутковская А. А., Ильина К. А., Зайцев А. Б., Зимин А. А., Клочков А. С., Люкманов Р. Х., Калинкина М. Э., Пирадов М. А., Котов-Смоленский А. М., Хижникова А. Е. Валидация модифицированной шкалы Рэнкина (The Modified Rankin Scale, MRS) в России // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2018. - Т. 10, № 4. - С. 36-39.
129. Тарасенко С. В., Натальский А. А., Зайцев О. В., Соколова С. Н., Богомолов А. Ю., Рахмаев Т. С., Баконина И. В., Кадыкова О. А. Оценка качества жизни пациентов, оперированных по поводу хронического панкреатита // Казанский медицинский журнал. - 2017. - Т. 98, № 5. - С. 709-713.
130. Товбушенко М. П. Диадинамические токи в комплексном лечении больных хроническим панкреатитом на курорте: Дис. канд. мед. наук. - Пятигорск, 1975. - 241 с.
131. Уйба В. В., Казаков В. Ф., Ефименко Н. В., Кайсинова А. С., Колбахова С. Н., Глухов А. Н. Перспективы технологий медицинской реабилитации на санаторно-курортном этапе // Курортная медицина. - 2017. - № 4. - С. 3-10.
132. Улащик В. С. Физические факторы как модуляторы действия лекарственных средств // Наука и инновации. - 2008. - № 1. - С. 21-29.

133. Улащик В. С. Трансдермальное введение лекарственных веществ и физические факторы: традиции и инновации / В. С. Улащик. - Минск, Издательский дом «Белорусская наука», 2017. - 266 с.
134. Улащик В. С. Сочетанная физиотерапия: общие сведения, взаимодействие физических факторов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2016. - Т. 93, № 6. - С. 4-11.
135. Федоров А. А., Оранский И. Е., Гуляев В. Ю. Электрофорез биологически активных веществ в лечении больных хроническим панкреатитом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2001. - № 4. - С. 21-23.
136. Федоров А. А., Оранский И. Е., Гуляев В. Ю. Пелоидотерапия при хроническом панкреатите // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1993. - № 6. - С. 22-25.
137. Федоров А. А., Оранский И. Е., Гуляев В. Ю., Чудинова О. А., Самохвалова Г. Н. Хронопатология и хронотерапия хронического панкреатита (часть I «Сезонные ритмы и превентивная терапия») // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2007. - № 1. - С. 26-29.
138. Федоров А. А., Оранский И. Е., Чудинова О. А., Гуляев В. Ю., Самохвалова Г. Н., Кочергин Ю. В. Хронопатология и хронотерапия хронического панкреатита // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2007. - № 6. - С. 13-16.
139. Федорова Т. Е., Ефименко Н. В., Кайсинова А. С. Курортная терапия неалкогольной жировой болезни печени с применением питьевых минеральных вод эссентукского типа // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2012. - Т. 89, № 6. - С. 21-23.
140. Филимонов Р. М., Сопова С. Г. Физиотерапевтические факторы лечения панкреатитов // Российский гастроэнтерологический журнал. - 1998. - № 4.
141. Филимонов Р. М., Сопова С. Г. Физиотерапевтические факторы лечения панкреатитов // Российский гастроэнтерологический журнал. - 1998. - № 4. - С. 43-48.

142. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство / Абусева Г. Р., Антипенко П. В., Арьков В. В., Бадтиева В. А., Барановский А. Ю., Батурина Л. А., Богачева Е. Л., Болотова Н. В., Буланьков Ю. И., Быкова О. В., Вахова Е. Л., Волошина Н. И., Герасимова Г. В., Демченко Е. А., Дидур М. Д., Дракон А. К., Ежов В. В., Епифанов В. А., Ефименко Н. В., Жеваго Н. А. и др. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 688 с.
143. Физиотерапия и физиопрофилактика: Учебное пособие / Е. В. Венцак. - Иркутск, 2019. - 139 с.
144. Фролков В. К., Михайлюк О. В., Гильмутдинова Л. Т., Пузырева Г. А., Янтурина Н. Х., Киселева А. В. Сочетанное применение питьевых минеральных вод и физических нагрузок в коррекции обмена веществ у пациентов с метаболическим синдромом // Медицинский вестник Башкортостана. - 2013. - Т. 8, № 6. - С. 137-141.
145. Хронический панкреатит: Методические рекомендации для студентов / Под редакцией д.м.н. профессора А.А. Щеголева. - М., 2021. - 31 с.
146. Хронический панкреатит: диагностика, лечение и профилактика в амбулаторных условиях: учебное пособие / Н. М. Балабина; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. - Иркутск, 2016. - 91 с.
147. Хронический панкреатит: этиология, классификация, диагностика: методические рекомендации / И. Г. Федоров, Г. А. Седова, Н. С. Гаврилина, С. Д. Косюра, Л. Ю. Ильченко; ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России. - Москва, 2015. - 41 с.
148. Черномазов С. В. Научное обоснование применения сочетанной пелоидотерапии в комплексном лечении пациенток с обострением хронических воспалительных заболеваний матки и придатков в условиях стационара: Автореферат дис. канд. мед. наук. - Пятигорск, 2018. - 24 с.
149. Шварц В. Я. Некоторые аспекты изучения лечебного действия минеральных вод при заболеваниях органов пищеварения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. - 1990. - № 1. - С. 20-24.

150. Шкляев А. Е., Пантюхина А. С. Рекомендации по ведению пациентов с синдромом раздраженного кишечника с применением СМТ-фореза хлоридного бромйодсодержащего рассола // Международный научно-практический журнал «Здоровье, демография, экология финно-угорских народов». - Ижевск, 2017. - С. 41-44.
151. Шмонин А. А., Касаткина В. М., Мальцева М. Н., Мельникова Е. В., Иванова Г. Е. Анализ проблем в реабилитационном диагнозе в категориях Международной классификации функционирования у пациентов с инсультом, принимающих участие в Пилотном проекте «Развитие системы медицинской реабилитации в России» // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2017. - Т. 16, № 2. - С. 17-24.
152. Шошмин А. В., Пономаренко Г. Н., Бесстрашнова Я. К., Черкашина И. В. Применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для оценки эффективности реабилитации: методология, практика, результаты. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2016. - Т. 93, № 6. - С. 12-20.
153. Шугаев А. Н., Исаметдинов А. А., Гера И. Н. Криохирургия поджелудочной железы в борьбе с эндогенной интоксикацией // Эфферентная терапия. - 1999. - № 2. - С. 21-23.
154. Щикота А. М., Погонченкова И. В., Турова Е. А., Рассулова М. А., Филиппов М. С. Поражение желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы при COVID-19 // Доказательная гастроэнтерология. - 2021. - Т. 10, № 1. - С. 30-37.
155. Ямлиханова А. Ю. Основные факторы риска и качество жизни у больных острым и хроническим панкреатитом: Автореферат дис. канд. мед. наук. - Новосибирск, 2010. - 23 с.
156. Al-Majedy Y. K., Al-Amiery A. A., Kadhum A. A., Mohamad A. B. Antioxidant Activities of 4-Methylumbelliferone Derivatives // PloS one. - 2016. - V. 11 (5). - P. 15-66.

157. Amodio A., De Marchi G., de Pretis N., Crinò S. F., D'Onofrio M., Gabbrielli A., Ciccocioppo R., Frulloni L. Painless chronic pancreatitis // *Dig. Liver Dis.* - 2020 Nov. - V. 52 (11). - P. 333-1337.
158. Andreichenko I. N., Tsitrina A. A., Fokin A. V., Gabdulkhakova A. I., Maltsev D. I., Perelman G. S. 4-methylumbelliferone Prevents Liver Fibrosis by Affecting Hyaluronan Deposition, FSTL1 Expression and Cell Localization // *Int. J. Mol. Sci.* - 2019. - V. 20 (24). - P. 6301.
159. Ashraf H., Colombo J., Marcucci V. (20,) A Clinical Overview of Acute and Chronic Pancreatitis: The Medical and Surgical Management // *Cureus.* - 2021, November. - V. 13 (11). - P. 19764.
160. Beger H. G., Matsuno S., Cameron J. L. Diseases of the Pancreas. Current Surgical Therapy // Springer. Berlin Heidelberg New York, 2007. - 949 p.
161. Beyer G., Habtezion A., Werner J., Lerch M. M., Mayerle J. Chronic pancreatitis // *Lancet.* - 2020 Aug. - V. 15; 396 (10249). - P. 499-512.
162. Bothe G., Coh A., Auinger A. Efficacy and safety of a natural mineral water rich in magnesium and sulphate for bowel function: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Eur. J. Nutr.* - 2017. - V. 56 (2). - P. 491-499.
163. Cahen D. L., Gonna D. J., Nino Y. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - V. 356, No 7. - P. 676-684.
164. Casadei R., Ricci C. Are there preoperative factors related to a «soft pancreas» and are they predictive of pancreatic fistulas after pancreatic resection? // *Surgery today.* - 2015. - V. 45, No 6. - P. 708-714.
165. Cote G. A., Nitchie H., Elmunzer B. J., Kwon R. S., Will-ingham F. F., Wani S. Characteristics of Patients Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for Sphincter of Oddi Disorders // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2021. - V. 1 (1). - P. 1542-3565.
166. DiMagno M. J., DiMagno E. P. Chronic pancreatitis // *Current opinion in gastroenterology.* - 2010. - V. 26 (5). - P. 490-498.

167. Dupont C., Campagne A., Constant F. Efficacy and safety of a magnesium sulfate-rich natural mineral water for patients with functional constipation // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2014. - V. 12 (8). - P. 1280-1287.
168. Ellis R. J., Brock H. D. Preoperative risk evaluation for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // *Journal of surgical oncology.* - 2019. - V. 119, No 8. - P. 1128-1134.
169. Forsmark C. E. Diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* - 2018. - V. 16. - P. 306-315.
170. Gardner T. B., Adler D. G., Forsmark C. E., Sauer B. G., Taylor J. R., Whitcomb D. C. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* - 2020 Mar. - V. 115 (3). - P. 322-339.
171. Goodger R., Singaram K., Petrov M. S. Metabolic Comorbidities in Acute Pancreatitis and Its Impact on Early Gastrointestinal Symptoms during Hospitalization: A Prospective Cohort Study // *Biomed Hub.* - 2021. - V. 6. - P. 111-117.
172. Hart P. A., Conwell D. L. Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease // *Am. J. Gastroenterol.* - 2020 Jan. - V. 115 (1). - P. 49-55.
173. Hegyi P., Párniczky A., Lerch M. M., Sheel A. R. G., Rebours V., Forsmark C. E., Del Chiaro M., Rosendahl J., de-Madaria E., Szücs Á., Takaori K., Yadav D., Gheorghe C., Rakonczay Z. Jr., Molero X., Inui K., Masamune A., Fernandez-Del Castillo C., Shimosegawa T., Neoptolemos J. P., Whitcomb D. C., Sahin-Tóth M. Working Group for the International (IAP – APA – JPS – EPC). International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis // *Pancreatology.* - 2020 Jun. - V. 20 (4). - P. 579-585.
174. Hill P. A., Harris R. D. Clinical Importance and Natural History of Biliary Sludge in Outpatients // *Journal of Ultrasound in Medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine.* - 2016. - V. 35 (3). - P. 605-610.

175. Issa Y., Boermeester M. A. Management of chronic pancreatitis: more pain than gain? // *British Journal of Surgery*. - 2021, Dec. - V. 108 (12). - P. 1397-1399.
176. Jupp J., Fine D., Johnson C. D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis // *Best practice and research Clinical Gastroenterology*. - 2010. - V. 24 (3). - P. 219-231.
177. Kempeneers M. A., Issa Y., Ali U. A., Baron R. D., Besselink M. G., Büchler M., Erkan M., Fernandez-Del Castillo C., Isaji S., Izbicki J., Kleeff J., Laukkarinen J., Sheel A. R. G., Shimosegawa T., Whitcomb D. C., Windsor J., Miao Y., Neoptolemos J., Boermeester M. A. Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis // *Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Pancreatology*. - 2020 Mar. - V. 20 (2). - P. 149-157.
178. Kempeneers M. A., Issa Y., Verdonk R. C. Pain patterns in chronic pancreatitis: a nationwide longitudinal cohort study. - *Gut*. - 2021. - V. 70 (9). - P. 1724-1733.
179. Kijmassuwan T., Aanpreung P., Prachayakul V., P. Tovichien Pancreaticopleural fistula in a child with chronic pancreatitis harboring compound SPINK1 variants // *BMC Gastroenterology*. - 2021. - V. 261. - P. 356-361.
180. Kichler A., Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates // *Drugs*. - 2020 Aug. - V. 80 (12). - P. 1155-1168.
181. Lankisch P. G. Klinik der chronischen Pankreatitis Stadieneinteilung und Prognose // *Erkrankungen des exkretorischen Pankreas / Jena: Gustav Fischer, 1995*. - P. 334-335.
182. Latenstein C. S. S., Wennmacker S. Z., de Jong J. J., van Laarhoven C., Drenth J. P. H., de Reuver P. R. Etiologies of Long-Term Postcholecystectomy Symptoms: A Systematic Review // *Gastroenterol. Res. Pract.* - 2019. - V. 20. - P. 42-78.
183. Lee Y. S., Kang B. K., Hwang I. K., Kim J., Hwang J. H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge // *Journal of Clinical Gastroenterology*. - 2015. - V. 49 (7). - P. 594-598.

184. Machicado J. D., Yadav M. D., Yadav D. Epidemiology of recurrent acute and chronic pancreatitis: Similarities and differences // *Dig Dis Sci.* - 2017, Jul. - V. 62 (7). - P. 1683-1691.
185. Mennuni G., Petraccia L., Fontana M., Nocchi S., Stortini E., Romoli M., Esposito E., Priori F., Grassi M., Geraci A., Serio A., Fraioli A. The therapeutic activity of sulphate-bicarbonate-calcium-magnesiatic mineral water in the functional disorders of the biliary tract // *Clin. Ter.* - 2014. - V. 165 (5). - P. 346-352.
186. Методичні рекомендації з санаторно-курортного лікування / Під ред. М. В. Лободи. - Київ: Тамед, Свроекспрес, 1998. - С. 558-559.
187. Nagy N., Kuipers H. F., Frymoyer A. R., Ishak H. D., Bollyky J. B., Wight T. N. 4-methylumbelliferone treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy in inflammation, autoimmunity, and cancer // *Frontiers in Immunology.* - 2015. - V. 6. - P. 123.
188. Najmanova I., Dosedel M., Hrdina R., Anzenbacher P., Filipicky T., Riha M. Cardiovascular effects of coumarins besides their antioxidant activity // *Current Topics in Medicinal Chemistry.* - 2015. - V. 15 (9). - P. 830-849.
189. Nordaas I. K., Engjom T., Gilja O. H., Havre R. F., Sangnes D. A., Haldorsen I. S., Dimcevski G. Diagnostic Accuracy of Transabdominal Ultrasound and Computed Tomography in Chronic Pancreatitis: A Head-to-Head Comparison // *Ultrasound Int. Open.* - 2021. - V. 7. - P. 35-44.
190. O'Brien S. J., Omer E. Chronic Pancreatitis and Nutrition Therapy // *Nutr. Clin. Pract.* - 2019 Oct. - V. 34 (1). - P. 13-26.
191. Parakh A., Tirkes T. Advanced imaging techniques for chronic pancreatitis // *Abdom Radiol.* 2020 May. - V. 45 (5). - P. 1420-1438.
192. Patel V., Willingham F. The Management of Chronic Pancreatitis // *Med. Clin. North. Am.* - 2019 Jan. - V. 103 (1). - P. 153-162.
193. Pezzilli R., Fantini L., Calculli L. The quality of life in chronic pancreatitis: the clinical point of view // *JOP.* - 2006. - Vol. 7, No 1. - P. 113-116.

194. Pezzilli R., Morselli-Labate A. M., Frulloni L. The quality of life in patients with chronic pancreatitis evaluated using the SF 12 questionnaire: a comparative study with the SF-36 questionnaire // *Dig. Liver Dis.* - 2006. - Vol. 38, No 2. - P. 109-115.
195. Quattrini S., Pampaloni B., Brandi M. L. Natural mineral waters: chemical characteristics and health effects // *Clin Cases Miner Bone Metab.* - 2016, Sep-Dec. - V. 13 (3). - P. 173-180.
196. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60 // *Scott. Med. J.* - 1957. - V. 2. - P. 200-215.
197. Rose J., Fields R., Strasberg S. Poor reproducibility of gallbladder ejection fraction by biliary scintigraphy for diagnosis of iliary dyskinesia // *Journal of the American College of Surgeons.* - 2018. - V. 226 (2). - P. 155- 159.
198. Saleh M., Sharma K., Kalsi R., Fusco J., Sehrawat A., Saloman J. L., Guo P., Zhang T., Hohamed N., Wang Y., Prasad K., Gittes G. K. Chemical Pancreatectomy Treats Chronic Pancreatitis While Preserving Endocrine Function in Preclinical Models // *J. Clin. Invest.* - 2021. - V. 131 (3). - P. 143301.
199. Saver J. L., Filip B., Hamilton S. FAST-MAG Investigators and Coordinators. Improving the reliability of stroke disability grading in clinical trials and clinical practice: the Rankin Focused Assessment (RFA) // *Stroke.* - 2010. - V. 41 (5). - P. 992-995.
200. Shamali A., De'Ath H. D. Elderly patients have similar short term outcomes and five-year survival compared to younger patients after pancreaticoduodenectomy // *International Journal of Surgery.* - 2017. - V. 45. - P. 138-143.
201. Seidel U., Haegele F. A., Baumhof E., Jans K., Seidler Y., Kremer D., Bakker S. J. L., Birringer M., Lüersen K., Bosy-Westphal A., Rimbach G. Boron Contents of German Mineral and Medicinal Waters and Their Bioavailability in *Drosophila melanogaster* and Humans // *First published.* - 2021, June. - V. 3. - P. 128-132.
202. Shimizu K., Shiratori K. Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms // *Nihon Naika Gakkai zasshi The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine.* - 2010. - V. 99 (10). - P. 36-40.

203. Shimosegawa T. A New Insight into Chronic Pancreatitis // *Tohoku J. Exp Med.* - 2019 Aug. - V. 248 (4). - P. 225-238.
204. Singh V. K., Yadav D., Garg P. K. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review // *JAMA.* - 2019 Dec. - V. 322 (24). - P. 2422-2434.
- Spangenberg B., van Rensburg J. J. Fatty meal sonography comparing coconut oil and chocolate bar with full-fat yoghurt as cholecystagogues for gallbladder ejection fractions // *J. Radiol.* - 2018. - V. 22 (1). - P. 1312.
205. Toxqui L., Pérez-Granados A. M., Blanco-Rojo R., Vaquero M. P. A sodium-bicarbonated mineral water reduces gallbladder emptying and postprandial lipaemia: A randomised four-way crossover study // *Eur. J. Nutr.* - 2012. - V. 51. - P. 607-614.
206. Toxqui L., Vaguero M. P. An Intervention with Mineral Water Decreases Cardiometabolic Risk Biomarkers. A Crossover, Randomised, Controlled Trial with Two Mineral Waters in Moderately Hypercholesterolaemic Adults // *Nutrients.* - 2016. - V. 8 (7). - P. 400.
207. Turner R. Chronic pancreatitis: Negotiating the complexities of diagnosis and management // *Australian Family Physician.* - 2015. - V. 44 (10). - P. 326-332.
208. Voiosu T., Boškoski I., Tringali A., Quero G., Voiosu A., Costamagna G. Chronic pancreatitis: an overview of diagnosis and management // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* - 2020 Jul. - V. 14 (7). - P. 515-526.
209. Wang L. W., Li Z. S., Li S. D., Jin Z. D., Zou D. W., Chen F. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years // *Pancreas.* - 2009. - V. 38. - P. 248-254.
210. Whitcomb D. C., Frulloni L., Garg P. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition // *Pancreatology.* - 2016. - V. 16. - P. 218-224.
211. Wolske K. M., Ponnatapura J., Kolokythas O., Burke L. M. B., Tappouni R., Lalwani N. Chronic Pancreatitis or Pancreatic Tumor? A Problem-solving Approach // *Radiographics.* - 2019 Nov-Dec. - V. 39 (7). - P. 1965-1982.
212. Xiao A. Y., Tan M. L., Wu M. L., Asrani W. M., Windsor J. A., Yadav D. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and

meta-regression of population-based cohort studies // *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. - 2016. - V. 1 (1). - P. 45-55.

213. Yadav D., Palermo T. M., Phillips A. E., Bellin D. M., Darwin L., Conwell A. Painful chronic pancreatitis - new approaches for evaluation and management // *Curr. Opin. Gastroenterol.* - 2021, Sep. - V. 37 (5). - P. 504-511.

214. Zair Y., Kasbi-Chadli F., Housez B., Pichelin M., Cazaubiel M., Raoux F., Ouguerram K. Effect of a high bicarbonate mineral water on fasting and postprandial lipemia in moderately hypercholesterolemic subjects: a pilot study // *Lipids Health Dis.* - 2013. - V. 12. - P. 105.

215. Zamboni G. A., Ambrosetti M. C., Pezzullo M., Bali M. A., Mansueto G. Optimum imaging of chronic pancreatitis // *Abdom. Radiol. (NY)*. - 2020 May. - V. 45 (5). - P. 1410-1419.