

На правах рукописи

МАХИНЬКО АННА НИКОЛАЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТАПНОГО ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности:

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

Пятигорск, 2022

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. Это особенно актуально для больных хроническим панкреатитом (ХП), что обусловлено неуклонным ростом заболеваемости, склонностью к хроническому течению, ранней инвалидизации, значительному ухудшению качества жизни (КЖ) [Алексашина Д. С. и др., 2021; Лазебник Л. Б. и др., 2021; Gardner T. V. et al., 2020]. Отечественные и зарубежные гастроэнтерологи отмечают резкое повышение уровня заболеваемости ХП в последние 3-4 десятилетия: согласно данным P. Hegyi et al. (2020) в европейских странах распространенность ХП составляет 25-26 случаев на 100 тысяч населения. Наблюдения J. D. Machicado et al. (2017) свидетельствуют о высокой заболеваемости ХП в Соединенных Штатах Америки – 40-50 на 100 000 населения. В России В. Т. Ивашкин и соавт. (2020) также говорят о более высокой заболеваемости – 27-50 случаев на 100 тысяч населения.

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% [Кучерявый Ю. А. и др., 2020; Wolske K. M. et al., 2019; Yadav D. et al., 2020].

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. 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. 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. 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 [Кайсинова А. С. и др. 2013-2021; Разумов А. Н. и др., 2021; Пономаренко Г. Н. и др., 2020]. Именно саногенетические эффекты ЛФФ, обладающих универсальным воздействием на основные биорегуляторные системы организма, обосновывают их применение в лечении больных ХП. 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 [Ефименко Н. В. и др., 2012-2021; Иващенко А. С. и др., 2017]. Данные постулаты стали основой формирования гипотезы диссертационного исследования.

Степень разработанности темы исследования. Проведенный литературный анализ показал высокую эффективность санаторно-курортного лечения больных ХП [Миронов В. И., Ходасевич Л. С., 2020]. 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 и др. механизмов [Гильмутдинова Л. Т. и др., 2021; Любчик В. Н. и др., 2016]. 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 [Оранский И. Е. и др., 2016; Поберская В. А., Лян Н. А., 2020; Разумов А. Н. и др., 2021]. 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 электрофоретирования, 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 электрофоретирования 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 ГKB № 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 комиссией 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).

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.

Методы исследования. 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).

Оценка клинической симптоматики: оценивали болевой, воспалительно-деструктивный и астеноневротический синдромы, экзокринную и инкреторную недостаточность ПЖ, стеаторею. 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.

Всем пациентам была проведена копрограмма – метод исследования каловых масс с целью определения наличия 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.

Определение активности эластазы-1 в кале проводилось 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 в сыворотке крови показателей 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 аспаргатаминотрансферазы (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 по уровню альфа-амилазы (кинетическим колориметрическим методом) и липазы (энзиматическим колориметрическим методом).

Была отслежена динамика концентрации белков острой фазы воспаления в сыворотке крови: 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), определяли: размеры ПЖ и её контуры; плотность паренхимы, диаметр протока протоков; состояние 12-перстной кишки.

Для определения КЖ использовали Гастроинтестинальный индекс КЖ – GIQLI (Gastrointestinal quality of life index), при этом оценка каждого параметра проводилась по пятибалльной шкале от 0 (худшие показатели) до 4 баллов (лучшие показатели).

Безопасность применения ЛФФ в комплексе восстановительного лечения больных ХП была проведена по оценке нежелательных побочных эффектов (НПР) в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения.

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, а также был применен опросник Picker Institute questions.

Методы лечения. Методом простой рандомизации было сгенерировано 2 группы. Пациенты КГ (n=46) получали стационарное лечение в соответствии с российскими клиническими рекомендациями 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; Амитриптилин 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 паравerteбральные 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 Гимекромонам 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 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» (бальнеозаключение ПНИИК ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Пятигорске №37 от 14.02.2020 г.), 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 иловой сульфидной грязи озера Тамбукан (бальнеозаключение ФГБУ ПГНИИК ФМБА России №1083 от 10.10.2018 г.) на шейно-воротниковую зону по митигированной методике, температурой – 36-37°С, продолжительностью 12 минут, через день, курс лечения – 8 процедур.

Статистический анализ материалов исследования 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 клинично-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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинично-лабораторная и функциональная характеристика больных ХП в первые 2-е суток стационарного лечения. При поступлении в стационар у всех 100% больных определялся болевой синдром: боли в эпи- и мезогастральной области живота были давящего, жгучего характера, в подавляющем большинстве сопровождались рвотой. При пальпации живота определялась умеренная болезненность в зоне Шоффара и точке Дежардена зоне Губергрица-Скульского, точке Мейо-Робсона, более чем в половине случаев (70,53%) носили опоясывающий характер. Интенсивность болевого синдрома определяли по NRS, при этом 72,63% больных оценивали боль как умеренную, и очень сильную боль. Диспепсический синдром определялся у 90,53% больных. Похудание отмечали 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. Диарея в виде нарушений стула более 3 раз в сутки отмечена у 85,26% человек. Проявления воспалительно-деструктивного синдрома в виде желтухи и зуда кожи наблюдались в среднем у 43,15% больных. У 82,11% больных выявлены умеренно выраженные тревожно-депрессивные расстройства.

По данным копрограммы во всех 100% случаев наблюдений определялись проявления креатореи и стеатореи: среднее количество непереваренных мышечных волокон составило

3,56±0,18 баллов, нейтрального жира – 3,74±0,15 баллов, что соответствовало средней степени тяжести ХП ($r=+0,44$; $p<0,001$).

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

Данные карболеновой пробы показали нарушение транзита по кишечнику у 76,84% больных (среднее время транзита по кишечнику составило 9,16±0,15 ч).

Показатели метаболизма, ферментативной активности и белков острой фазы. 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, проявления цитолитического синдрома – у 70,53% больных, холестатического – в 66,32% случаев. О напряжении стрессмобилизующих 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. Гиперферментемия определялась во всех случаях, превышала референсные значения в среднем в 2 ($p<0,01$) раза. Повышение концентрации белков острой фазы отмечалось также 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.

УЗИ органов брюшной полости выявило у 93,68% больных увеличение размеров ПЖ, у 85,26% – повышение плотности ткани железы неомогенного характера, у 93,68% – неровные нечеткие контуры. Расширение желчных протоков определялось в 65,26% случаев.

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 – общая сумма в среднем составила 79,37±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 $r=-0,61$; $p<0,001$).

В целом, проведенное в первые 2-е суток госпитализации обследование показало, что в исследование включен однотипный контингент больных с верифицированным диагнозом билиарнозависимого ХП, средней степени тяжести, в стадии обострения, не нуждающихся в оперативном лечении, что позволило провести дальнейшие исследования по разработке этапных восстановительных мероприятий в соответствии с принципами рандомизации.

Динамика клиничко-лабораторных и функциональных показателей у больных ХП при комплексном восстановительном лечении. *Динамика клинических показателей.* 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.

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).

Динамика данных копрологического исследования (таблица 1). 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 ($p<0,01$). 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.

Таблица 1. Динамика данных копрограммы (M±m)

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

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

Динамика данных эластазного теста свидетельствовала о целесообразности разработанной технологии (рис. 1). 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.

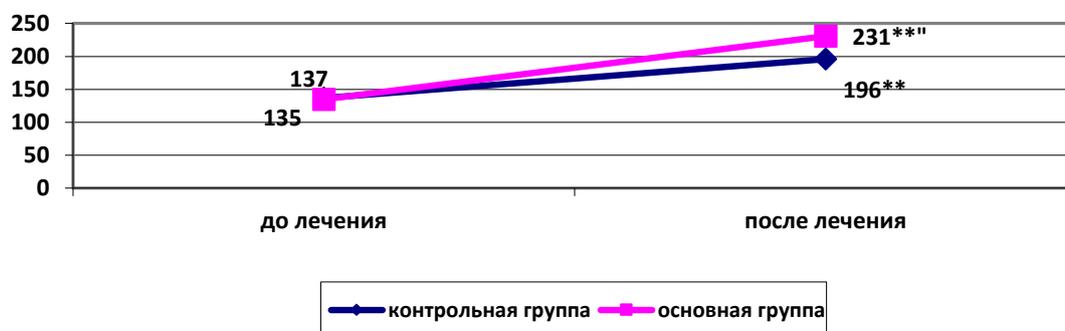


Рис. 1. Динамика данных эластазного теста

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. 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 (с $9,12\pm 0,161$ до $2,34\pm 1,76$ ч ($p<0,05$)). В КГ динамика была сопоставима: улучшение произошло в 77,14% ($p<0,01$) случаев в 1,28 раз (с $9,21\pm 0,13$ до $11,83\pm 1,64$ ч ($p<0,05$)).

Динамика показателей метаболизма, ферментативной активности и белков острой фазы у больных ХП (таблица 2). Положительная динамика показателей печеночного метаболизма оказалась по многим показателям существенно выше в ОГ по отношению к данным в КГ: уровень холестерина в сыворотке крови у больных ОГ снизился в 1,40 ($p<0,05$) раза, триглицеридов – в 1,59 ($p<0,01$) раза, тогда как в КГ отмечалась только тенденция к улучшению показателей липидного обмена. С такой же достоверностью отмечалась и динамика показателей цитолитического синдрома: 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.

Более всего о целесообразности разработанной новой технологии лечения больных ХП в фазе обострения свидетельствовала динамика гормональных показателей: 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 произошло в 1,37 ($p<0,05$) раз, что более существенно в сравнении с данными в КГ, где отмечалась только тенденция к улучшению данного показателя.

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. 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.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей ($M\pm m$)

| 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 " – $p<0,05$.

Сонографическое исследование ПЖ свидетельствовало о целесообразности наших разработок: 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 неомогенного 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.

Динамика показателей качества жизни (таблица 3). 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 ($p<0,05$). 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.

Таблица 3. Динамика показателей качества жизни по опроснику GIQLI ($M\pm m$)

| Шкалы опросника | Контрольная группа (n=46) | Основная группа (n=49) |
|--|------------------------------|---------------------------|
| функциональное состояние до лечения | 9,76±0,11 | 9,38±0,14 |
| | 17,24±1,12* | 19,54±1,16** |
| эмоциональное состояние до лечения | 8,12±0,15 | 8,01±0,12 |
| | 12,36±0,64* | 13,71±0,78** |
| социальная активность до лечения | 9,28±0,06 | 9,14±0,09 |
| | 12,06±0,81* | 13,22±0,72** |
| эффект от лечения до лечения | 0,56±0,04 | 0,61±0,06 |
| | 1,67±0,11** | 1,83±0,08** |
| болезнь-специфические симптомы до лечения | 52,17±2,84 | 51,63±2,62 |
| | 59,53±2,35 | 63,59±2,74* |
| Итоговый результат до лечения | 79,89±4,73 | 78,77±4,61 |
| | 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±1,24 дня, что на 2,7 дня меньше, чем в КГ, где данный показатель составил 15,6±1,28 дня.

Оценка безопасности применения ЛФФ в комплексе восстановительного лечения больных ХП. Проведенный в конце курса лечения сравнительный анализ частоты и уровня НПР 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 $< 0,1\%$ ». 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 ($p > 0,05$). Интенсивность выраженных НПР между группами также была недостоверной, то есть по всем показателям значения между группами были сопоставимы.

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% ($p < 0,05$), результатом 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 по митигированным методикам. 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. Результатирующим явилось то, что пациенты ОГ оценивали КЖ по опроснику GIQLI достоверно значимо выше, чем КГ.

Сохранение достигнутых благоприятных результатов лечения в ОГ подтверждалось данными медико-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 [Кайсинова А. С. и др., 2012-2021; Новожилова Л. И., 1980]. 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» по митигированным методикам 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, 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.

Усиление эффективности терапевтической эффективности новой 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, 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. Это было обусловлено во-первых, кислоторегулирующим, противовоспалительным, репаративно-регенеративным, панкреорегулирующим, стресслимитирующим эффектами маломинерализованной сульфатно-гидрокарбонатной кальциево-натриевой МВ Славяновская, во-вторых, репаративно-регенеративным, нервно-трофическим, тонизирующим и др. действием углекислых минеральных ванн; в-третьих, способностью лечебной грязи оказывать противовоспалительное, спазмолитическое действие; в-четвертых, возможностями диетотерапии обеспечить организм питательными веществами для восстановления метаболических процессов; в-пятых, способностью ЛФК в короткие сроки восстанавливать нарушенные функции организма; в-шестых, способностью ЛФФ усиливать фармакологический потенциал используемых фармако средств. При этом однонаправленные эффекты используемых ЛФФ и лекарственных препаратов обеспечивают интеграцию и взаимоопотенцирование лечебных эффектов.

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 электрофорезирования 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 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); ЛФК 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, 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 | МЕ/л – международная единица на литр |
| АСТ – аспартатаминотрансфераза | ммоль/л – миллимоль на литр |
| ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза | НПР – нежелательные побочные реакции |
| Ед/л – единица на литр | ОГ – основная группа |
| ЖКТ – желудочно-кишечный тракт | ПЖ – поджелудочная железа |
| ИМТ – индекс массы тела | СРБ – С-реактивный белок |
| КГ – контрольная группа | ХП – хронический панкреатит |
| КЖ – качество жизни | ЩФ – щелочная фосфатаза |
| ЛФФ – лечебные физические факторы | GIQLI – Gastrointestinal quality of life index – Гастроинтестинальный индекс КЖ |
| МВ – минеральная вода | NRS – Numeric rating scale – цифровая рейтинговая шкала боли |
| мг/л – миллиграмм на литр | ppm – масса на единицу объема (отношение массы водорода к массе воды, 1 миллионная доля грамма водорода, растворенного в 1 г воды) |

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кайсинова А. С., Махинько А. Н., Текеева Ф. И., Качмазова И. В. Курортная реабилитация больных хроническим панкреатитом // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. - 2017.- № 1. - С. 81.
2. Махинько А. Н., Селиванова Т. Н., Серебряков А. А. Современные подходы к восстановительному лечению больных хроническим панкреатитом // *Курортная медицина*. - 2016. - № 4. - С. 69-72.
3. Махинько А. Н., Селиванова Т. Н. Медицинская реабилитация больных хроническим панкреатитом // *Курортная медицина*. - 2017. - № 1. - С.90-98
4. Меркулова Г. А., Махинько А. Н., Симонова Т. М., Текеева Ф. И., Качмазова И. В. Новые подходы к санаторно-курортному лечению больных хроническим панкреатитом // *Вестник физиотерапии и курортологии*. - 2018. - № 3. - С.100-103.
5. Кайсинова А. С., Махинько А. В. Лечебные физические факторы в восстановительном лечении больных хроническим панкреатитом: Методическое пособие / Пятигорск, 2021. - 23 с.
6. Узденов М. Б., Махинько А. Н., Маллаева Р. М., Федоров А. А. Лечебные физические факторы в медицинской реабилитации больных хроническим панкреатитом на стационарном этапе // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. - 2021. - Т. 98, № 3-2. - С. 195-196.
7. Кайсинова А. С., Махинько А. Н., Федоров А. А., Узденов М. Б., Майрансаева С. Р., Серебряный В. М., Гайдамака И. И., Столяров А. А. Схема этапного реабилитационного лечения больных хроническим панкреатитом / Патент на промышленный образец 129794, 15.03.2022. Заявка № 2021504560 от 13.09.2021.
8. Кайсинова А. С., Махинько А. Н., Узденов М. Б., Хапаева С. С., 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.