

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ИНСТИТУТ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ»

На правах рукописи

КРЫЛОВА Елена Александровна  
УДК 616-071.001.8 + 616.37-002.2 / 616-092 + 575

**«Хронический панкреатит: диагностические и лечебные аспекты клинико-  
морфологических форм»**

(клинико-экспериментальное исследование)

14.01.28 - гастроэнтерология

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук



Научный консультант:  
д.м.н., профессор Губергриц Наталья Борисовна

Днепр – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  | Стр. |
|--|------|
| Введение.....  | 6    |
| ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ,<br>ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ<br>РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР<br>ЛИТЕРАТУРЫ)..... | 16   |
| 1.1. Медико-социальные аспекты хронического панкреатита .....  | 16   |
| 1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе различных<br>форм хронического панкреатита .....  | 18   |
| 1.3. Классификация хронического панкреатита .....  | 28   |
| 1.4. Современные подходы к диагностике и методы исследования<br>больных различными формами хронического панкреатита.....   | 29   |
| 1.5. Современные подходы и методы лечения хронического<br>панкреатита.....   | 38   |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....  | 49   |
| 2.1. Общая характеристика больных и клинические методы<br>исследования .....   | 49   |
| 2.2. Оценка экзокринной и эндокринной функций поджелудочной<br>железы .....  | 53   |
| 2.3. Инструментальные методы исследования .....  | 54   |
| 2.3.1 Ультразвуковое исследование органов брюшной полости .....  | 54   |
| 2.3.2 Эндоскопические и рентгеновские методы исследования .....  | 55   |
| 2.4. Морфологические методы исследования .....   | 57   |
| 2.5. Функциональные методы исследования желудка.....   | 59   |
| 2.6. Иммунологические методы исследования .....  | 59   |
| 2.7. Биохимические методы исследования .....   | 60   |
| 2.8. Микробиологические методы исследования .....  | 62   |
| 2.9. Оценка качества жизни больных .....   | 63   |

|  |     |
|--|-----|
| 2.10. Методика проведения эксперимента .....   | 69  |
| 2.11. Статистические методы анализа полученных результатов .....   | 72  |
| ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ<br>БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО<br>ПАНКРЕАТИТА .....   | 73  |
| 3.1. Клиническая характеристика больных .....  | 73  |
| 3.2. Факторы риска развития хронического панкреатита .....   | 84  |
| 3.3. Исследование секреторной функции желудка больных хроническим<br>панкреатитом .....  | 87  |
| 3.4. Качество жизни больных хроническим панкреатитом .....   | 93  |
| 3.5. Обсуждение результатов .....  | 96  |
| ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОГО И<br>ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ<br>ПРИ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОГО<br>ПАНКРЕАТИТА ..... | 100 |
| 4.1. Структурные особенности поджелудочной железы по данным<br>сонографических методов исследования .....  | 100 |
| 4.2. Структурные особенности поджелудочной железы по данным<br>компьютерной томографии .....   | 116 |
| 4.3. Состояние панкреатобилиарных протоков по данным<br>эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.....  | 125 |
| 4.4. Морфологические особенности состояния поджелудочной железы<br>при клинико-морфологических формах хронического панкреатита .....                         | 137 |
| 4.5. Характеристика функционального состояния поджелудочной<br>железы у больных хроническим панкреатитом .....   | 160 |
| 4.6. Обсуждение результатов .....  | 171 |
| ГЛАВА 5 КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ<br>ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА С ОСНОВНЫМИ<br>ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ.....                               | 179 |

|   |            |
|---|------------|
| 5.1. Характеристика иммунного статуса больных клинико-морфологическими формами хронического панкреатита .....   | 179        |
| 5.1.1. Изменения клеточного и гуморального иммунитета у больных клинико-морфологическими формами хронического панкреатита .....   | 179        |
| 5.1.2. Роль медиаторов воспаления и маркеров фиброгенеза в прогрессировании клинико-морфологических форм хронического панкреатита .....   | 184        |
| 5.1.3. Значимость маркеров панкреатолитиаза и апоптоза при клинико-морфологических формах хронического панкреатита .....  | 186        |
| 5.2. Биохимические показатели развития и прогрессирования клинико-морфологических форм хронического панкреатита .....   | 193        |
| 5.2.1. Характеристика биохимического компонента синдрома эндогенной интоксикации и маркеров фиброза у больных различными клинико-морфологическими формами хронического панкреатита..... | 193        |
| 5.2.2. Особенности ПОЛ-АОЗ у больных различными клинико-морфологическими формами хронического панкреатита .....   | 198        |
| 5.2.3. Особенности липидного спектра крови и процессов холестаза у больных различными клинико-морфологическими формами хронического панкреатита .....                                   | 202        |
| 5.3. Характер микробной контаминации при клинико-морфологических формах хронического панкреатита.....   | 210        |
| 5.4. Обсуждение результатов .....   | 213        |
| <b>ГЛАВА 6 ИССЛЕДОВАНИЯ ОСНОВНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗВИТИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТА И РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ .....</b> | <b>220</b> |
| 6.1. Исследование основных морфологических и функциональных изменений поджелудочной железы при развитии экспериментального хронического панкреатита .....                               | 220        |

|   |     |
|---|-----|
| 6.1.1. Исследование основных морфологических и функциональных изменений поджелудочной железы при развитии экспериментального панкреатита в условиях дефицита оксида азота .....                                     | 220 |
| 6.1.2. Исследование основных морфологических и функциональных изменений поджелудочной железы при развитии экспериментального хронического панкреатита в условиях длительной окклюзии панкреатического протока ..... | 227 |
| 6.2. Обоснование использования глутаргина при хроническом панкреатите в эксперименте .....  | 233 |
| 6.3. Обсуждение результатов .....   | 238 |
| ГЛАВА 7 РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА И ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ .....  | 241 |
| 7.1. Разработка лечебно-диагностического алгоритма у больных с клиничко-морфологическими формами хронического панкреатита .....   | 241 |
| 7.2. Применение малоинвазивных технологий лечения больных осложненным хроническим панкреатитом .....  | 255 |
| 7.3. Эффективность аутоцитокинов, глутаргина и ВИМП в лечении больных хроническим панкреатитом .....  | 257 |
| 7.4. Динамика показателей качества жизни больных в результате лечения.....  | 269 |
| 7.5. Обсуждение результатов .....   | 272 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....   | 274 |
| ВЫВОДЫ .....  | 298 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....   | 302 |
| СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ .....  | 304 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....   | 306 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Хронический панкреатит (ХП) устойчиво занимает одно из первых мест в структуре заболеваний органов пищеварения и характеризуется длительным воспалением поджелудочной железы (ПЖ) вследствие множества этиологических факторов (включающих и острый панкреатит), постепенным замещением паренхимы органа соединительной тканью, развитием различной степени выраженности функциональной недостаточности, которая сохраняется и прогрессирует даже после прекращения действия этиотропных факторов [35, 39, 62, 65, 91, 160, 278].

ХП относится к числу наиболее сложных для изучения заболеваний пищеварительной системы, что объясняется объективными трудностями его диагностики и недостаточной эффективностью существующих методов лечения [5, 21, 35, 41, 42, 223].

Несмотря на многолетнюю историю изучения ХП, на сегодняшний день не установлены различия в развитии и течении различных его форм: обструктивного, кальцифицирующего, паренхиматозно-воспалительного (фиброзно-паренхиматозного) и осложненного образованием псевдокисты.

Не установлена зависимость течения клинико-морфологических форм заболевания от уровня цитокинов и других медиаторов, ответственных за активацию стеллатных (звездчатых) клеток ПЖ, уровня факторов камнеобразования – литостатина и лактоферрина, роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) и регуляторных факторов иммунной системы в активации фиброобразования.

Требуют уточнения факторы риска развития клинико-морфологических форм ХП, особенности морфологических изменений ПЖ, определение возможностей современных методов диагностики различных форм ХП.

Это побудило нас изучить роль медиаторов воспаления, маркеров фиброза и камнеобразования, процессов апоптоза при клинико-морфологических формах

хронического панкреатита, разработать предикторы прогрессирования фиброзных изменений, способы лечения выявленных нарушений, направленные на торможение процессов фиброза, апоптоза, камнеобразования в ПЖ, нормализацию цитокинового профиля, с целью повышения эффективности терапии и улучшения качества жизни больных.

### **Связь работы с научными программами, планами, темами**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» и является фрагментом научно-исследовательских работ «Изучить механизмы развития осложнений хронического панкреатита и разработать методы диагностики и хирургического лечения с использованием малоинвазивных технологий», 2008-2010 г.г. (шифр ВН. 25.01.001.08, номер государственной регистрации № 0107U012136) и «Изучить механизмы развития фибротических процессов при хроническом панкреатите и усовершенствовать технологии их хирургической коррекции», 2011-2013 г.г. (шифр ВН. 25.01.001.11, номер государственной регистрации № 0111U001065). Диссертант является соисполнителем данных исследований.

**Цель исследования.** Определить маркеры прогрессирования различных клиничко-морфологических форм хронического панкреатита и повысить эффективность лечения больных на основании изучения роли иммунно-морфологических факторов, оксидативного стресса в прогрессировании фиброзирования и камнеобразования.

Для реализации поставленной цели решались следующие **задачи:**

1. Изучить факторы риска развития различных клиничко-морфологических форм хронического панкреатита и качество жизни больных.
2. Оценить возможности современных методов диагностики клиничко-морфологических форм хронического панкреатита.
3. Определить морфологические особенности поджелудочной железы при клиничко-морфологических формах хронического панкреатита.

4. Изучить особенности маркеров воспаления, фиброза, камнеобразования, апоптоза при клинико-морфологических формах хронического панкреатита.

5. Исследовать роль системы ПОЛ-АОЗ в прогрессировании клинико-морфологических форм хронического панкреатита и характеристики липидного спектра крови больных.

6. В эксперименте проанализировать основные морфологические изменения поджелудочной железы при развитии хронического панкреатита и определить методы терапевтического воздействия.

7. Разработать лечебно-диагностический алгоритм хронического панкреатита с учетом факторов прогрессирования заболевания и провести его оценку в отношении повышения эффективности терапии, улучшения клинического течения заболевания и качества жизни больных.

#### **Научная новизна полученных результатов.**

В результате исследования получены новые данные о морфологических, функциональных и метаболических факторах, имеющих ведущее значение в механизмах прогрессирования хронического панкреатита. Проведена сравнительная оценка указанных факторов в зависимости от клинико-морфологической формы хронического панкреатита.

Впервые комплексно изучены иммунно-морфологические, профибротические факторы и оксидативный стресс при клинико-морфологических формах хронического панкреатита и определена их роль в прогрессировании фиброзировании и камнеобразования, определены маркеры прогнозирования течения заболевания.

Впервые разработана экспериментальная модель ХП и изучено влияние глутаргина на состояние системы ПОЛ-АОЗ и метаболизм коллагена.

Разработан и патогенетически обоснован комплекс лечебных мероприятий у больных ХП, включающий аутоцитокины, глутаргин и вихревое импульсное магнитное поле (ВИМП). Доказана высокая эффективность и целесообразность предлагаемой терапевтической программы за счет коррекции цитокинового

профиля, показателей липероксидации, эндогенной интоксикации, оптимизации АОЗ, улучшения общего состояния и качества жизни больных.

### **Практическая значимость работы.**

Практическая ценность работы заключается в разработке и клинической оценке методов прогнозирования развития кальцинатов протоков / кальцификатов паренхимы ПЖ по коэффициенту кальцификации (REG 1  $\alpha$  / лактоферрин); неинвазивного метода оценки дисфункции сфинктера Одди с использованием эуфиллин-кальциевого теста и сонографическим мониторингом протоковой системы ПЖ, который изложен в патенте на полезную модель; методах совершенствования лечения больных хроническим панкреатитом с использованием аутоцитокинов, глутаргина и вихревого импульсного магнитного поля, изложенным в информационном письме и двух патентах на полезную модель.

Практические рекомендации и выводы работы могут быть использованы в практической деятельности терапевтических, гастроэнтерологических отделений областных, районных, городских больниц, а также в учебном процессе в высших учебных медицинских заведениях и институтах усовершенствования врачей.

По материалам диссертации изданы методические рекомендации «Хронический панкреатит: вопросы диагностики и лечения» (Киев, 2011), «Совершенствование методов исследования качества жизни у больных хроническим панкреатитом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, сочетанной с дисфункцией сфинктера Одди (Киев, 2014), получены патенты на полезную модель "Способ диагностики дисфункции сфинктера Одди" (№ 61637, Украина), "Способ коррекции состояния иммунной системы у больных хроническим панкреатитом" (№ 63468, Украина), "Способ коррекции нарушений состояния глутатионовой системы у больных хроническим панкреатитом" (№ 63469, Украина), "Способ лечения болевого синдрома у больных хроническим панкреатитом" (№ 63463, Украина), "Способ моделирования панкреатита в эксперименте" (№ 61631, Украина) и утверждено информационное письмо

"Коррекция нитроэргической системы и выраженности оксидативного стресса у больных хроническим панкреатитом" (Киев, 2013).

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную практику клиники ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (акты от 1.12.10), КУ «Дорожная клиническая больница станции Днепропетровск» (акты от 23.12.09), КУ «Сумская областная клиническая больница» (акты от 28.12.09 и 22.12.11,), КУ «Городская клиническая больница ЭСМП Запорожье» (акты от 13.12.11), КУ «Запорожская областная клиническая больница» (акты от 25.12.09), КУ «Областная больница - центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф Черкасского областного совета» (акты от 7.12.11), Луганской областной клинической больницы (акты от 30.11.11), КУ «Днепропетровская шестая городская больница» (акты от 20.12.12), в учебный процесс ДНУ им. О. Гончара (акт от 17.01.13), что подтверждено соответствующими актами внедрения.

### **Методология и методы исследования**

Данное исследование было клиническим, рандомизированным, контролируемым, открытым, проспективным. В ходе исследования проверялась гипотеза о том, что развитие и течение клинико-морфологических форм хронического панкреатита зависит от соотношения уровней цитокинов и медиаторов фиброобразования поджелудочной железы, факторов камнеобразования, апоптоза, оксидативного стресса и регуляторных факторов иммунной системы. Терапевтическое воздействие, направленное на торможение процессов фиброза, апоптоза, камнеобразования в поджелудочной железе, нормализацию цитокинового профиля будет способствовать повышению эффективности терапии и улучшению качества жизни больных.

В работе использовались методы исследования: клинические, инструментальные (ультразвуковые, ЭРХПГ, КТ), функциональные (зондирование желудка и дуоденальное зондирование), морфологические, биохимические (определение показателей ПОЛ и АОЗ, молекул средней массы,

уровня общих липидов, продуктов синтеза коллагена), иммунологические (иммуноферментный для определения в крови уровней интерлейкинов TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, REG-1 $\alpha$ , лактоферрина, фекальной эластазы-1, методы анализа иммунного статуса и неспецифической резистентности организма), микробиологические, динамические (проспективное наблюдение), анкетирование, статистические.

Для изучения клинических и лабораторных особенностей пациентов с хроническим панкреатитом дизайном исследования предусмотрено формирование контрольной группы практически здоровых лиц. Сравнительному анализу были подвергнуты также варианты терапии больных, что позволило выделить эффективную методику комплексной терапии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных ХП хроническое воспаление ПЖ сопровождается дисфункцией системы иммунитета с нарушением цитокиновой регуляции иммунокомпетентных клеток и повышением продукции профибротических и провоспалительных цитокинов, литостатина и лактоферрина на фоне снижения в крови уровня белка-рецептора апоптоза, причем степень иммунных расстройств усиливается при длительном течении заболевания.

2. Для больных ХП характерны эндотоксемия, активация фиброзных процессов и процессов перекисного окисления липидов, особенно для пациентов с обструктивным и кальцифицирующим ХП. Корреляционными связями установлено взаимовлияние иммунных факторов, показателей оксидативного стресса, нарушений билиарного тракта (расширения холедоха с наличием негомогенного содержимого в нем) в развитии и течении ХП.

3. Кальцинаты протоков / кальцификаты паренхимы ПЖ выявляются при уровне коэффициента кальцификации (REG-1 $\alpha$  / лактоферрин) меньше 0,5. При уровне коэффициента 0,5-1,0 - высокая вероятность камнеобразования, а при значении его 1,5 и выше - низкая.

4. Маркерами прогрессирования ХП являются: значение коэффициента кальцификации (REG-1 $\alpha$  / лактоферрин) 0,5-1,0; транслокация ДНК-азы I из цитоплазмы в ядро ацинарной клетки; активация коллагенообразования (снижение отношения ОП<sub>бсв</sub> / ГК ниже 0,5), рост уровня активаторов фиброза (TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ ), интенсификация процессов ПОЛ (МДА).

5. Морфологическая картина фиброзных изменений ПЖ не зависит от формы заболевания и чаще характеризуется умеренной степенью фиброза и полным фиброзом. Механизмы апоптоза в экзо- и эндокринной частях ПЖ различны – проапоптотическая протеаза ДНК-аза I экспрессируется в цитоплазме ацинарных клеток, а эндонуклеаза-G в инсулярных клетках. Ранним маркером апоптоза является транслокация ДНК-азы I из цитоплазмы в ядро ацинарной клетки.

6. Для диагностики кальцифицирующего ХП и панкреатита, осложненного псевдокистой достаточно использования УЗИ, для диагностики других форм необходимо дополнительно применять КТ и, при необходимости, ЭРХПГ. Показатель плотности паренхимы по данным УЗИ соответствует участкам фиброза паренхимы железы по данным морфологических исследований.

7. Применение глутаргина при экспериментальном панкреатите способствует снижению уровня продуктов перекисного окисления липидов, улучшает состояние системы антиоксидантной защиты и нормализует метаболизм коллагена.

8. Включение в лечебный комплекс больных ХП аутоцитокинов, глутаргина и вихревого импульсного магнитного поля (ВИМП) оказывает положительное влияние и позволяет повысить эффективность лечения за счет коррекции цитокинового профиля, показателей липероксидации, эндогенной интоксикации, оптимизации АОЗ, улучшения общего состояния и качества жизни больных.

**Достоверность и обоснованность результатов исследования** обеспечена соблюдением нормативов теоретического и экспериментального исследований, представительностью выборки, количественным и качественным анализом достаточно обширного первичного материала, использованием современных методов исследования и методичностью исследовательских процедур, применением современных методов математической и статистической обработки данных. Полученные в ходе работы результаты в основном являются оригинальными и отвечают современным представлениям о данной проблеме.

### **Апробация результатов диссертации**

Основные положения диссертации опубликованы на Фальк симпозиуме №152 (Берлин, 2006), I Украинской гастроэнтерологической неделе (Днепропетровск, 2007), II Украинской гастроэнтерологической неделе (Днепропетровск, 2008), 10-м Юбилейном международном Славяно-Балтийском научном форуме "Санкт Петербург - Гастро-2008", Joint Meeting of the European Pancreatic Club and the International Association of Pancreatology (June 25-28, 2008, Lodz, Poland), на IX съезде научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2009), 41th Annual Meeting of the European Pancreatic Club (1-3 July 2009, Szeged, Hungary), IV съезде гастроэнтерологов Украины (Днепропетровск, 2010), 42nd European Pancreatic Club Meeting (June 16-19, 2010, Stockholm, Sweden), 43th Annual Meeting of the European Pancreatic Club (22-25 June 2011, Magdeburg, Germany), научно-практической конференции с международным участием «Здоровье работающих» (Донецк, 2011), IV Украинской гастроэнтерологической неделе «От научных достижений в клиническую практику» (Киев, 2011), научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней медицины» (Черновцы, 2011), научно-практической конференции «Современные технологии в диагностике и лечении гастроэнтерологических заболеваний» (Днепропетровск, 2011), Международном медицинском форуме (Киев, 2011), научно-практической конференции с международным участием «Сложные аспекты гастроэнтерологии» (Донецк, 2011), заседании Украинского клуба панкреатологов «Новости мировой

панкреатологии. Сочетанные заболевания поджелудочной железы и печени» (Ялта, 2011), симпозиуме «Современные технологии в диагностике и лечении больных с гастроэнтерологическими заболеваниями» в рамках Международного медицинского форума (Киев, 2012), V Украинской гастроэнтерологической неделе (Днепропетровск, 2012), научно-практическом междисциплинарном семинаре «Современные аспекты диагностики и лечения заболеваний печени и поджелудочной железы» (Днепропетровск, 2013), 23-й Объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе (Барселона, Испания, 2015), Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в медицине: опыт Польши и Украины» (Люблин, Польша, 2017), научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы последипломного медицинского образования и клинической медицины» (Полтава, 2018), на 21-м международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2019», 51st Annual Meeting of the European Pancreatic Club (Bergen, Norway, 2019), на XI Украинской гастроэнтерологической неделе (Одесса, 2019), на 25-й Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2019).

### **Личный вклад соискателя**

Соискателем лично проведены разработка основных теоретических и практических положений работы, анализ литературных источников, выполнены эндоскопические исследования больных с применением миниинвазивных методик лечения. Автор принимала участие в оценке макро- и микроструктурной организации органов панкреато-билиарной системы у обследованных больных, статистической обработке материала. Соискатель самостоятельно выполнила набор клинического материала, обследование и лечение пациентов, проанализировала результаты иммунологических, биохимических, рентгенологических, морфологических исследований, провела анализ эффективности лечения, теоретическое обобщение полученных результатов работы, написала все разделы диссертации, сформулировала выводы и

практические рекомендации, подготовила к печати результаты собственных исследований. Заимствований идей и разработок соавторов публикаций не было.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация посвящена актуальной проблеме теоретической и практической гастроэнтерологии – углублению знаний о механизмах прогрессирования фиброзирования и камнеобразования при хроническом панкреатите, определению маркеров прогнозирования течения заболевания, разработке методов лечения больных. Диссертация соответствует специальности 14.01.28 - гастроэнтерология.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, в том числе 10 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов докторской диссертации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 7 глав, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников литературы. Изложена на 352 страницах машинописного текста, иллюстрирована 70 таблицами, 84 рисунками, 5 схемами. Список ссылок содержит 429 источников, из них 186 - кириллицей, 243 - латиницей.

## ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ,  
КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ  
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

(Обзор литературы)

## 1.1. Медико-социальные аспекты хронического панкреатита

Социально-экономические сложности и изменения демографической структуры населения в связи с урбанизацией создают не только нервно-эмоциональное напряжение, но и негативно влияют на ритм и характер питания, повышение частоты злоупотребления алкоголем, что является предпосылкой для роста распространенности заболеваний органов пищеварения [19, 27, 46, 62, 155, 180, 327]. Одно из первых мест в структуре заболеваний органов пищеварения устойчиво занимает ХП – прогрессирующее заболевание ПЖ, которое характеризуется длительным воспалением ее паренхимы вследствие множества этиологических факторов (включающих и острый панкреатит (ОП)), постепенное замещение паренхимы органа соединительной тканью, развитием различной степени выраженности функциональной недостаточности, которая сохраняется и прогрессирует даже после прекращения действия этиотропных факторов [34, 39, 65, 92, 158]. Распространенность заболеваний ПЖ с каждым годом увеличивается, а социальное значение их определяется значительной распространенностью среди работоспособного населения, значительными потерями как временной, так и постоянной работоспособности, высоким уровнем инвалидности и смертности [43, 62, 96, 106, 155, 157].

Хронический панкреатит относится к числу наиболее сложных для изучения заболеваний пищеварительной системы, что объясняется объективными сложностями его диагностики и недостаточной эффективностью существующих методов лечения [6, 21, 41, 42, 62, 211].

По данным мировой статистики, в экономически развитых странах заболеваемость ХП составляет 3-9 случаев на 100 000 населения в год, а распространенность заболевания в Европе - 25 случаев на 100 тыс. населения [155, 211, 332, 307, 426]. За последние 30 лет в мире определяется двукратный рост количества больных ХП, а первичная инвалидизация достигает 15% [100, 155, 297, 360, 388]. С 1997 года в Украине распространенность заболеваний ПЖ выросла на 149,6%, а заболеваемость - на 104,6%, достигая в ряде областей 200-290 на 100 тыс. населения [155]. О неблагоприятном, прогрессирующем течении ХП свидетельствует высокая летальность, которая составляет 5,1% [10, 92, 96]: в течение первых 10 лет после установления диагноза алкогольного ХП погибает больше 30,0% больных, а за 20-летний период – около 50,0% [124, 152]. При неалкогольном ХП смертность несколько ниже и течение его менее тяжелое [152]. По данным других авторов, смертность при ХП за первые 5 лет после подтверждения диагноза и начала консервативной терапии не превышает 6,5%, через 10 лет достигает 20,0%, а через 20 лет – приближается к 50,0% [152, 335]. Важность изучения патогенетических и клинических аспектов ХП определяется не только его распространенностью, но и клинической значимостью – угрозой развития осложнений, которые возникают в 30,0% случаев (механическая желтуха вследствие стеноза холедоха или ДПК, кровотечения, тромбоз в системе портальной вены и др.) [43, 45, 66, 95, 226]. В последние годы появляется все больше публикаций о высокой смертности при ХП при внешнесекреторной недостаточности (ВНПЖ) с нарушением пищеварения, похудением, полинутриентной недостаточностью и последующей трансформацией в рак ПЖ [52, 129, 138, 280, 204]. Пациенты с ХП, особенно наследственным, имеют повышенный риск рака ПЖ по сравнению с общей популяцией. Риск развития рака ПЖ составляет примерно 4,0% за 20 лет, то есть 20-летний анамнез повышает риск развития рака ПЖ в 4-5 раз. Выживаемость составляет 70,0% в течение 10 лет и 45,0% в течение 20 лет [152, 180].

ХП значительно ухудшает качество жизни (КЖ) больных [1, 62, 82, 156, 182, 423]. В качестве "золотого стандарта" определения КЖ больных ХП

используется опросник "SF-36" (русская версия), который обеспечивает дифференцированный подход к оценке составляющих КЖ в зависимости от пола и возраста [2, 18, 154]. Опубликованы несколько исследований оценки КЖ у больных ХП [397, 358, 357, 422]. Во всех исследованиях обнаружили существенное ухудшение КЖ у больных ХП, причем у молодых пациентов более выраженное, чем у пожилых с очевидными экономическими последствиями для общества. Среди различных клинических симптомов ХП, только боль существенно влияет на все восемь областей SF-36, тем самым подтверждая, что боль является проявлением, на которое нужно воздействовать, чтобы улучшить КЖ больных ХП. В некоторых исследованиях используется сокращенная версия опросника SF-36 – SF-12, состоящая из 12 вопросов и являющаяся удовлетворительной альтернативой SF-36 для оценки КЖ [358, 410].

Учитывая тот факт, что ХП не только широко распространен, но имеет длительное течение, тяжелые осложнения, существенно ухудшает КЖ множества людей, можно считать, что это заболевание имеет большую социальную значимость и требует фундаментального изучения патогенетических механизмов развития болезни [39, 165, 171, 173, 224].

## 1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе различных форм хронического панкреатита

Согласно современной точке зрения, ХП формируется в результате воздействия комплекса экзо- и эндогенных этиологических факторов – токсико-метаболических, генетических [62, 277, 373, 407], алиментарных, ряда других факторов [38 40, 45, 60, 157], что доказано экспериментальными и клиническими данными [377, 378], и поэтому это заболевание в настоящее время справедливо считают полиэтиологическим [62, 65, 66, 106, 169, 179]. Так, многие исследователи предполагают существование поражений ПЖ одновременно несколькими этиологическими факторами [13, 16, 162, 211, 225]. Полиэтиологичность ХП, которая существует подобно полиморбидности

современного пациента, с возрастом приобретает многоступенчатый характер и однозначно установить этиологию ХП бывает очень сложно [10, 145, 166].

По этиологии ХП разделяют на первичные, когда ПЖ является органом-мишенью; вторичные – развиваются в результате патологии других органов (чаще органов пищеварения); посттравматические [74, 78, 79, 148, 176].

Современными исследованиями установлено, что чаще всего причиной развития первичного ХП является злоупотребление алкоголем (алкогольный ХП составляет 70-80% всех ХП) [40, 62, 204, 212, 222, 292]. ХП возникает только у 10,0% алкоголиков; это доказывает, что в его развитии имеют значение и другие факторы риска [196, 226, 241, 260]. В частности, большое значение имеет нарушение системы «панкреатические протеазы/ингибиторы протеаз». Кроме того, у пациентов с алкогольным ХП чаще определяются мутации генов, кодирующих ингибитор сериновой протеазы (Kazal тип 1) и мутации N34S (которая выявлена у 5,8% больных алкогольным ХП, а среди алкоголиков без ХП она присутствует только в 1,0 % случаев) [260, 301, 356].

Ряд исследователей изучали значение курения в возникновении первичного ХП [196, 227, 288, 384], прогрессировании алкогольного ХП [223, 356]. Авторы отмечают, что диагноз ХП устанавливается в среднем на 4,7 лет раньше у курильщиков по сравнению с некурящими. Курение повышает риск кальцификации ПЖ и возникновения диабета при ХП независимо от приема алкоголя [391].

Спровоцировать острый панкреатит или рецидив ХП может систематическое употребление жирной пищи (однократный прием большого количества алкоголя и (или) жирной пищи) [45, 65, 123, 143, 239].

В развитии ХП также доказано значение панкреотоксических препаратов (азатиоприн, гипотиазид, сульфаниламиды, тетрациклин, 6-меркаптопурин и др.), т.е. выделяют ХП, индуцированный лекарствами (5,0% всех ХП) [37, 194, 418].

Большое значение в развитии ХП имеет дефицит белка в питании (квасиоркор), что характерно для развивающихся стран (страны Азии и Африки), где встречается тропический ХП [229, 260]. Этиологическим фактором

первичного гиперферментного ХП могут быть камни и кальцификаты ПЖ, которые являются следствием очагового панкреонекроза (в результате ОП) с отложением кальция в местах бывшего некроза [339]. В последние годы особое внимание уделяют наследственному, генетически детерминированному ХП (5,0% всех ХП) [301].

Преимущественно у пожилых пациентов в развитии ХП имеет значение ишемия - поражение сосудов, питающих ПЖ [34].

Причины развития вторичного ХП: заболевания билиарной системы в 60,0 - 70,0% (билиарный ХП); заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки - гастрит, пептическая язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки, дуоденит, дивертикулы [133, 176, 261]; патология области большого дуоденального соска - первичная (опухоли, папиллит) и вторичная (дисфункция сфинктера Одди, рубцовый стеноз и др.); хронический гепатит и цирроз печени; воспалительные заболевания толстой кишки; вирусные инфекции - эпидемический паротит, мононуклеоз, цитомегаловирус и др.; гиперлипидемия (особенно I, IV и V типов); гиперпаратиреоз - ХП, связанный с гиперкальциемией; иммуногенный - ХП при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, почечной недостаточности, глистные инвазии (аскаридоз, описторхоз и др.) [143, 226, 265, 266, 392]. Доказано повышение риска развития ХП при наличии группы крови А (II), Rh<sup>+</sup> и HLA A1 и др.; аллергии (пищевой, лекарственной) [34, 277, 287, 355, 367].

Этиология гипоферментного ХП может быть связана с длительным течением гиперферментного ХП, в результате которого постепенно прогрессирует фиброз; с гипо- и анацидным гастритом, атрофическим дуоденитом (гастрогенный ХП); коллагенозами (системная склеродермия); с фиброзированием ткани ПЖ с возрастом [34, 39, 76, 417].

Несмотря на большое количество исследований патогенеза ХП, он остается заболеванием, для которого нет единой всеобъемлющей концепции, а множество дискуссионных вопросов еще требуют своего решения [95, 239, 260, 393, 427]. В развитии как первичного поражения ПЖ, так и эпизодов обострения ХП имеет значение большое количество различных факторов, но морфогенез ХП в

значительной степени однотипный. Повреждение ПЖ при различных этиологических вариантах ХП начинается преимущественно в протоках или в паренхиме органа [305, 332]. На сегодняшний день существуют несколько традиционных теорий патогенеза ХП. Так, токсико-метаболическая теория состоит в том, что токсины (в первую очередь - алкоголь) непосредственно влияют на ацинарные клетки, нарушают клеточный метаболизм, с последующим накоплением липидов в цитоплазме ацинарных клеток, что ведет к жировой дегенерации, некрозу клеток и прогрессированию фиброза [337, 350, 393]. Кроме того, продукты метаболизма этанола (этиловые эфиры жирных кислот, уксусной альдегид) и никотин приводят к спазму сфинктера Одди с последующей внутрипротоковой гипертензией с формированием «белковых пробок» и повышением проницаемости клеточных мембран и стенок протоков для ферментов, которые активируются под влиянием лизосомальных гидролаз и «запускают» аутолиз ткани ПЖ [337, 350, 393].

Теория оксидативного стресса основывается на том, что алкоголь и другие ксенобиотики (лекарства, наркотики, никотин и другие токсины) при их метаболизме вызывают оксидативный стресс в ткани ПЖ, приводят к повреждению клеток, особенно при нарушении питания [7, 28, 228, 336, 345]. Значительная роль в развитии оксидативного стресса и заболеваний ПЖ принадлежит избыточной активности печеночных оксидаз - ферментов, участвующих в детоксикации вредных субстанций с образованием побочных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Повышение уровня продуктов ПОЛ в крови («оксидативный стресс») и рефлюкс желчи и дуоденального содержимого в панкреатический проток ведут к воспалению и повреждению ткани ПЖ [8, 10, 326]. Объем дуодено-панкреатического рефлюкса влияет на степень окислительного повреждения. Возникает замкнутый «порочный круг». Длительная экспозиция рефлюксата ведет к фиброзу ПЖ. Кроме того, желчь у больных, страдающих алкоголизмом, обладает выраженным панкреатотоксическим эффектом из-за повышенного содержания в ней свободных жирных кислот. Оксидативный стресс может быть усилен при наличии избыточного количества

субстрата (гипертриглицеридемия) или индуцируется токсинами. Высокая концентрация этих веществ индуцирует и печеночный, и панкреатический цитохром P450 2E1, результатом чего является повышение уровня ацетата в ПЖ, защита клеток истощается и происходит их повреждение [225, 393].

С влиянием алкоголя также связана теория обструкции протоков и камнеобразования. Камни и кальцификаты ПЖ образуются в 40,0-50,0% случаев алкогольного панкреатита, при наследственном панкреатите, реже - при раке и туберкулезе ПЖ [393]. Алкоголь повышает секрецию белка ацинарными клетками и уменьшает секрецию жидкости и бикарбонатов эпителием протоков, то есть увеличивается литогенность панкреатического сока, что ведет к формированию протеиновых «пробок» и камней. Постепенно белковые преципитаты увеличиваются в размере за счет абсорбции белка лактоферрина (его концентрация при ХП в секрете ПЖ повышена). Наряду с этанол-индуцированным, в камнеобразовании участвует специфический белок «панкреатических камней» - pancreatic stone protein (PSP, или литостатин) [34, 94, 348, 353, 408]. PSP - фосфопротеин, который составляет 5,0% всего секретиремого ацинусами белка; он влияет на рост кристаллов карбоната кальция. Патологический литостатин S1, который образуется вследствие врожденного или приобретенного нарушения трипсинового пищеварения, нерастворим при нейтральном рН панкреатического сока и является основной составной частью панкреатических камней. Концентрация PSP в панкреатическом соке при ХП уменьшена, что ведет к осаждению солей кальция, происходит кальцификация белковых пробок. Позже развивается атрофия ацинусов и фиброз [34, 94, 348, 353, 408].

В противовес теории камнеобразования, по которой ХП развивается «de novo» за счет образования камней в протоках, по теории некроза и фиброза к развитию ХП ведет фиброз ткани ПЖ в результате атак ОП, когда воспалительные медиаторы вызывают деструкцию ткани (некроз) [175, 393]. Далее, по мере подключения иммунных механизмов, оксидативного стресса, ишемии процесс становится персистирующим, то есть хроническим, что приводит

к прогрессированию фиброзных изменений ПЖ. Развивается перипротоковый фиброз и, соответственно, дилатация протоков. В результате некроза ткани вследствие ОП, происходит фиброз ткани ПЖ с образованием рубцов в перидуктальной зоне, что приводит к деформации, обструкции протоков и в конечном итоге – к образованию камней. Полная и продолжительная обструкция приводит к атрофии и фиброзу. В настоящее время отсутствуют доступные методы контроля непрерывности воспалительного процесса в ПЖ, с чем и связаны периодически возникающие сомнения в том, что ХП является следствием острого [309, 425].

Согласно гипотезе первичного поражения протока (аутоиммунный ХП), у больных происходит иммунная «атака» на протоковый эпителий, которая приводит к воспалению и образованию стриктур панкреатических протоков [6, 47, 135, 179, 237]. При аутоиммунном ХП определяются антитела к carbonic anhydrase I и II (оба эти ферменты, локализуемые в протоковом эпителии, поддерживают возможную иммунную природу поражения) [208, 285]. У больных наблюдается гипергаммаглобулинемия, повышенные уровни IgG, IgG4 в сыворотке крови, присутствуют аутоантитела, отмечается быстрый положительный ответ на лечение кортикостероидами [304, 307, 374]. Выделяют два типа аутоиммунного панкреатита: лимфоплазматитарный склерозирующий панкреатит и идиопатический протоково-концентрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями [334]. Основы диагностики аутоиммунного панкреатита отражены в Международном консенсусе по диагностике аутоиммунного панкреатита. Основным серологическим критерием (S1) диагноза решено считать повышение уровня IgG4 в сыворотке крови более 2 норм, а сомнительным критерием (S2) - повышение показателя, но не более 2 норм [35, 334].

G. Whitcomb предложил гипотезу SAPE - Sentinel Acute Pancreatitis Event Hypothesis (гипотеза «сигнального» приступа острого панкреатита), которая аккумулирует знания о молекулярных и клеточных механизмах патогенеза, объединяя предыдущие теории (фиброза и некроза, токсико-метаболическую,

окислительного стресса) и подчеркивает важность первого эпизода острого панкреатита как «предупредительного / сигнального знака» для развития хронического панкреатита [393, 424].

Многочисленными исследователями ХП установлено, что основную роль в фиброзировании ПЖ играют Pancreatic Stellate Cells (PSC) - звездчатые клетки, подобные звездчатым клеткам печени, которые активируются при определенных условиях [34, 111, 341, 393, 408]. Неактивные звездчатые клетки расположены преимущественно в периваскулярных зонах. Активируясь, они мигрируют к периацинарным участкам, где трансформируются в фибробласт-подобные клетки и производят элементы соединительной ткани – коллаген I и III типа и фибронектин. Звездчатые клетки играют основную роль в коллагенообразовании в ткани ПЖ, что подтверждается наличием в участках фиброза ПЖ гладкомышечного актина, который характерен для активированных звездчатых клеток [111, 393, 408]. Этот механизм имеет целью регенерацию поврежденной ПЖ, но при удлинении действия патогенных факторов избыточный синтез соединительной ткани может привести к фиброзу железы. Исследованиями установлены факторы, которые запускают преобразования звездчатых клеток в их активированные формы [210, 393, 425]. Алкоголь и его метаболит ацетальдегид активируют звездчатые клетки за счет оксидативного стресса. Синтез коллагена звездчатыми клетками усиливается под действием продуктов окисления липидов, других маркеров оксидативного стресса. Кроме того, звездчатые клетки активируются провоспалительными цитокинами острофазового ответа (PDGF, TGF- $\beta$ 1, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), что было продемонстрировано в эксперименте при ХП [317]. TGF- $\beta$ 1 играет важную роль в фиброгенезе ПЖ, он стимулирует рост клеток мезенхимального происхождения и усиливает синтез протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген, фибронектин и протеогликаны. В инициации и поддержке развития ХП активное участие принимают хемокины. При ХП умеренной и средней тяжести в дольках ПЖ экспрессируется протеин хемотаксиса моноцитов-1 – мессенджер мРНК в центроацинарных клетках, эндотелиоцитах, фибробластах, макрофагах, Т-

лимфоцитах и иногда в нервах. При тяжелом течении ХП в centroacinарных клетках обнаруживают интерлейкин-8 и ядерный антиген мРНК-ENA-78 [335]. Таким образом, во многих исследованиях установлено, что в патогенезе фиброза ПЖ имеют значение: клетки воспалительного инфильтрата (мононуклеары, макрофаги и др.); продукция специфических цитокинов (преимущественно TGF- $\beta$ 1) этими клетками; активация звездчатых клеток в ответ на воздействие цитокинов и иницирующих факторов (TGF- $\beta$ 1, алкоголь, его метаболиты, токсичные вещества, продукты оксидативного стресса); коллагенообразование активированными звездчатыми клетками.

Несмотря на многообразие причин ХП, патогенез включает прямое повреждение ткани ПЖ связано с протеазно-ингибиторным дисбалансом, и/или повышением давления в протоковой системе ПЖ, рефлюксом в вирсунгов проток желчи и/или дуоденального содержимого [13, 34, 92, 141, 166, 393]. В результате происходит внутриорганный активация ферментов с проникновением их из протоков в ткань ПЖ и развитием ее аутолиза. При некрозе ацинарных клеток синтезированные в них ферменты в избытке поступают в кровь, активируют кининовую систему, фагоцитоз, систему комплемента, способствуют выбросу медиаторов тучными клетками (гистамина, серотонина), нарушают равновесие между коагуляцией и фибринолизом, микроциркуляцию [34, 101, 166, 167, 169]. Активируется ПОЛ, накапливаются его продукты, происходит депрессия АОЗ, что, в свою очередь способствует увеличению протеазно-ингибиторного дисбаланса, включаясь в «порочный круг» патогенеза панкреатита [34]. Важную роль в этом патогенезе, как в любом воспалительном процессе, играют цитокины [71, 88, 146, 169, 175]. Провоспалительными цитокинами являются интерлейкины 1, 6, 8, TNF-1 $\alpha$ , фактор активации тромбоцитов; противовоспалительные – интерлейкин 10, антагонист рецепторов интерлейкина 1 и др. При дисбалансе про- и противовоспалительных медиаторов в сторону первых воспаление усиливается. Этот дисбаланс увеличивает риск осложнений ОП, так как медиаторы воспаления вызывают и местные, и системные эффекты [34, 166].

Активации цитокинового каскада способствует также повышенная проницаемость кишечной стенки для грам-отрицательных бактерий, бактериоидов и их эндотоксина – специфического липополисахарида [355, 427], который оказывает прямое повреждающее действие на ацинарные клетки, увеличивает эндотоксемию, дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, активирует ПОЛ и апоптоз, звездчатые клетки, липоциты, фактор роста TGF- $\beta$ 1 [152, 402]. Все это приводит к усилению альтерации паренхимы ПЖ, развитию системных проявлений панкреатита, повышению продукции коллагена и фиброзированию ПЖ.

Существенное значение в патогенезе панкреатитов имеет процесс апоптоза - запрограммированной и регулируемой смерти клеток [4, 72, 91, 122]. Эффектами апоптоза могут быть оксидативный стресс, активация протеаз, дисрегуляция обмена кальция. Отсюда понятно, что при усилении апоптоза развивается некроз, то есть усиливается аутолиз ПЖ. При угнетении апоптоза генетически поврежденным клеткам предоставляется возможность пролиферации, что ведет к гиперплазии, а затем к опухолевой трансформации. Стимулирует апоптоз ген p53, а ингибирует ген bcl2 [34, 149, 174, 178, 302]. При длительном воспалении, особенно вирусном, происходят мутации этих генов; p53 начинает ингибировать апоптоз, а bcl2 усиливает свое влияние через эпидермальный, тромбоцитарный, трансформирующий  $\alpha$ - и  $\beta$ -факторы роста [34, 122, 202]. В результате нарушается регенерация, усиленно пролиферируют генетически измененные клетки, увеличивается продолжительность жизни клеток вообще, и увеличивается вероятность возникновения в них изменений. Все это в конечном итоге способствует пренеопластической, а затем и неопластической пролиферации [202, 206]. Показано значение митохондриальной эндонуклеазы-G в реализации процесса апоптоза, а именно - в деградации хроматина [315].

В патогенезе ХП играет роль нарушение гемостаза и микроциркуляции ПЖ, взаимоотношений между коагуляцией и фибринолизом, сдвиги клеточного и гуморального иммунитета [34, 59, 60, 167, 168].

В соответствии с преобладающим участием в развитии заболевания прямых панкреотоксических воздействий (алкогольный ХП) или нарушения оттока панкреатического секрета (обструктивный ХП) выделяют «болезнь малых протоков» и «болезнь больших протоков» [34, 225]. В первом случае с помощью различных методов визуализации расширения протоков ПЖ не выявляют, во втором случае обнаруживают увеличение просвета чаще главного протока, реже - боковых протоков. Такое распределение является принципиальным для определения тактики лечения и, в частности, для решения вопроса о способе купирования болевого синдрома.

В последние годы значительно расширились представления о роли оксида азота (NO) и его метаболитов в развитии и течении ХП [3, 11, 49, 67, 84]. Доказана двойная роль этого универсального эндогенного регулятора, способного оказывать как повреждающее, так и защитное действие на слизистую оболочку. NO регулирует моторику пищеварительного тракта, желудочную секрецию, микроциркуляцию, стимулирует секрецию слизи и в физиологических условиях оказывает цитопротекторное действие [137, 139, 186]. Негативное воздействие NO начинает проявляться, когда его суммарная концентрация или резко снижается, или растет [310, 340, 386, 413]. Известно участие NO-синтаз (NOS) в развитии экспериментального панкреатита, который обусловлен действием высоких доз L-аргинина на ПЖ [213, 274]. Известно, что при развитии и прогрессировании заболевания происходит истощение источников синтеза NO (L-аргинина), что приводит к повышению агрегационной способности тромбоцитов, снижению фибринолитической активности крови, нарушению регуляции сосудистого тонуса и развитию микротромбозов сосудистой системы [84]. Однако недостаточно литературных данных о состоянии ПЖ при снижении продукции NO, не изучена ее секреторная функция и характер структурных нарушений в условиях недостатка NO.

Таким образом, обзор основных этиологических факторов, патогенетических теорий и гипотез развития ХП показал, что большое количество научных исследований, посвященных проблеме ХП, не решило всех вопросов,

поставило новые задачи по разработке и уточнению сложной системы патогенеза этого заболевания, в частности, уточнению факторов развития, особенностей цитокиновой регуляции, апоптоза, фиброзирование ПЖ при различных формах заболевания.

### 1.3. Классификация хронического панкреатита

Существующие на сегодняшний день классификации ХП учитывают клинические данные, результаты визуальных методов исследования, этиологию [34, 62, 98, 106, 134, 75, 170]. По Марсельско-Римской классификации (1988) панкреатит разделяют на острый и хронический, с последующим разделением ХП в соответствии с морфологическими и клиническими характеристиками: 1. Острый панкреатит, 2. Хронический панкреатит кальцифицирующий; обструктивный; фиброзно-паренхиматозный. Отдельно выделяют ХП с формированием псевдокисты (псевдокист) [376, 409].

В классификационной системе TIGAR-O представлены основные формы ХП и факторы риска, которые в совокупности или взаимодействии могут приводить к развитию заболевания: токсико-метаболический (Т) - алкогольный, никотиновый, гиперкальциемический, гиперлипидемический, при хронической почечной недостаточности, медикаментозный, токсический); идиопатический (I) - ранние проявления (ювенильный), поздние проявления (старческий, сенильный), тропический; генетически обусловленный (G) - наследственный панкреатит (мутация гена катионного трипсиногена), CFTR мутация, SPINK 1 мутация, дефицит  $\alpha$ -1 антитрипсина; аутоиммунный (A) - изолированный аутоиммунный, ассоциированный с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника и др.; рецидивирующий и тяжелый острый панкреатит (R) - постнекротический (тяжелый острый панкреатит), рецидивирующий острый панкреатит; обструктивный (O) - pancreas divisum, обструкция протока вследствие различных причин, посттравматическое повреждение панкреатического протока [172, 393].

В 2007 году А. Schneider et al. (Germany) предложили классификационную систему ХП - M-ANNHEIM, которая учитывает многофакторность риска развития ХП, является простой, объективной, позволяет распределить пациентов на категории в соответствии с этиологией, клинической стадией и тяжестью заболевания [379]. Эта классификация полезна для оценки различных факторов риска и их взаимодействия. Тяжесть воспаления ПЖ оценивается в баллах (степени тяжести от А до Е) с учетом клинических симптомов, диагностических критериев, тяжести течения ХП, что позволяет правильно выбрать тактику лечения и оценить прогноз заболевания. Эта классификация является простым, точным и неинвазивным инструментом для клинической практики, однако требует исследований различных групп пациентов для внедрения в практику и разработки тактики лечения в соответствии с каждым индексом тяжести M-ANNHEIM [170, 379].

В связи с существованием объективных трудностей использования на практике классификаций (отображение только одного-двух аспектов ХП, отсутствие в ряде случаев аппаратуры для визуализации структурных изменений ПЖ, генетических исследований и т.д.) в Украине часто используется классификация Я.С. Циммермана (1995) с изменениями Н.Б. Губергриц и сопоставлением с международной классификацией болезней 10-го пересмотра - МКБ-10 [34]. Каждая из этих классификаций имеет свои ограничения. В России широко используется клиническая классификация ХП, предложенная В.Т. Ивашкиным и соавт. [62].

#### 1.4. Современные подходы к диагностике и методы исследования больных различными формами хронического панкреатита

На сегодняшний день нет консенсуса в определении диагностических критериев ХП. Среди инструментальных методов для диагностики ХП важными являются методы визуализации (эндоскопические, лучевые) [15, 17, 34, 62, 77, 92]; кроме того, используют функциональные тесты и морфологические методы

исследования [53, 62, 73, 83, 97, 389, 299, 82, 118, 121]. Однако, чувствительность и специфичность различных методов колеблется от 50,0 до 95,0% и 49,0 до 85,0%, соответственно, поэтому данные, полученные при этих исследованиях, учитывают в диагностике ХП в комплексе с результатами общих клинических (анамнез, данные физикального исследования) и лабораторных исследований [32, 100, 105, 164].

Методы визуализации имеют высокий уровень информативности в диагностике форм ХП и позволяют выявить кальцификаты в паренхиме / кальцинаты в протоке ПЖ или расширения главного панкреатического протока (ГПП) / боковых протоков [30, 153, 157], что свидетельствует о морфологических характеристиках заболевания (соответственно, кальцифицирующий или обструктивный ХП) [50, 333].

Важным методом диагностики ХП является компьютерная томография (КТ), которая может идентифицировать большинство случаев заболевания «больших протоков» (расширение протока 7 мм или более) и является начальным диагностическим методом выбора [62, 326, 369, 414]. КТ с контрастированием и увеличением [48] позволяет выявить псевдокисты, расширение протоков, тромбоз, псевдоаневризмы, некроз и атрофию паренхимы ПЖ. Точность колеблется в пределах 59-95% в зависимости от типа томографа и критериев диагноза. Патогномоничным является выявление кальцинатов в панкреатических протоках и кальцификатов паренхимы [205]. КТ позволяет выявить морфологические изменения, характерные для тяжелого ХП, изменения структуры при средней тяжести заболевания находятся за пределами диагностических возможностей этой технологии, поэтому отрицательный результат обследования еще не означает, что заболевания нет.

У пациентов с камнями, стриктурой или кистами ПЖ, билиарным панкреатитом магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) или эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЕУЗД) могут выполняться, чтобы идентифицировать изменения протоков ПЖ перед эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ) или хирургическим лечением. Пациенты с

ХП на ранней стадии или с болезнью «малых протоков» составляют диагностическую проблему, так как данные первичных методов визуализации (КТ или МРТ) могут быть нормальными [333, 326, 369, 299]; у таких больных рекомендуется применять ЭУЗИ с тонкоигольной аспирационной биопсией (FNAB) и / или функциональные тесты, что позволяет выявить ранние стадии ХП [127, 228, 255, 282, 369]. ЭУЗИ с FNAB – рекомендуемые методы для диагностики аутоиммунного панкреатита [295, 286], обнаружения мелких кист и опухолей [282]. В диагностике заболеваний ПЖ необходимо определять также маркеры опухолей (например, СА 19-9, СЕА) [326].

Инвазивный метод диагностики ХП – ЭРХПГ – дает возможность наиболее точно визуализировать протоковую систему ПЖ [185, 372, 207, 234, 354]. При обзорном осмотре во время ЭРХПГ можно выявить кальцификаты паренхимы и кальцинаты протоков, что позволяет дифференцировать кальцифицирующий ХП. При контрастировании протоковой системы можно обнаружить изменения ее контура, установить связь ГПП с псевдокистой или наличие кистозных расширений ГПП [251, 338, 387, 411].

Однако ЭРХПГ не позволяет оценить состояние паренхимы железы и даже гистологически подтвержденный ХП может сопровождаться нормальной картиной панкреатографии [217, 252].

Для интерпретации панкреатограммы используют Кембриджские критерии [48, 427]. Отмечена хорошая корреляция состояния протоковой системы на панкреатограмме с результатами тестов для прямой оценки функции железы [318, 299]. Проблемными аспектами являются высокая стоимость обследования, его инвазивность и определенный риск восходящего холангита и ятрогенного панкреатита, поскольку для получения качественной панкреатограммы необходимо туго заполнить контрастом всю протоковую систему железы [364, 299, 401], затруднена дифференциация ХП и опухолей ПЖ и фатерова сосочка. В связи со сложностью канюляции БДС [266] и риском осложнений (обострение панкреатита, кровотечение, инфекции) [300], применение ЭРХПГ для диагностики ХП ограничено и рекомендуется чаще при осложненных формах ХП

[195, 245, 246, 382, 385]. Для профилактики обострения ХП после ЭРХПГ применяют габексат [235, 359], индометацин [246], IL-10 [249], гидрокортизон [258], нифедипин, препараты октреотида и др. [188, 216, 329, 330, 331].

Высокоинформативными исследованиями для оценки паренхимы и протоковой системы ПЖ является МРХПГ с секретинном [318, 325, 342, 412] и ЭУЗД [99, 183, 184, 255, 375]. ЭУЗИ имеет чувствительность 97% и специфичность 60%, и является диагностическим методом первой линии для раннего ХП и оценки наличия кист и объемных образований; частота осложнений низкая - у 2-3% пациентов развивается обострение панкреатита, и менее 1% - кровотечение и инфекция [198, 256, 276, 218]. ЭУЗИ дает лучшие результаты при диагностике ХП благодаря тому, что высокочастотный датчик дает изображение с высокой способностью обнаружения изменений и его можно разместить максимально близко к ПЖ, при этом удается избежать ухудшения изображения из-за наличия газов в просвете кишечника. Разработано 11 критериев для установления диагноза ХП этим методом [262]. Этот метод может также помочь выявить другие причины боли в эпигастрии [264]. Доказана корреляция данных, полученных при ЭУЗИ с морфологическими изменениями ПЖ, установленным по данным аутопсии и в эксперименте [198, 240, 256, 283].

Для выявления нарушений эвакуации панкреатического сока в ДПК в результате периампулярной стриктуры или стеноза БДС используют УЗИ со стимуляцией секретинном, когда измеряют диаметр панкреатического протока в головке и теле ПЖ перед введением секретина и через 15 и 30 минут после его введения. В норме диаметр протока не изменяется или он лишь слегка расширяется [231].

Для получения информации о состоянии паренхимы ПЖ и близлежащих органов применяется также ядерно-магнитно-резонансная холангиопанкреатография (ЯМР), которая также дает возможность визуализировать желчные и панкреатические протоки [427], при этом качество панкреатограммы улучшает введение секретина. Этим способом можно выявить экзокринный резерв железы, а также дилатацию дополнительного

(санториниевого) панкреатического протока при pancreas divisum. Однако возможность обнаружения изменений этим методом ниже, чем при рентгенографии, поэтому он менее чувствителен, чем ЭРХПГ; преимущество ЯМР является неинвазивность.

Для обследования пациентов с сосудистыми осложнениями ХП используется ангиография. Ангиографические находки при ХП зависят от продолжительности и тяжести заболевания [427].

Наиболее доступным методом первого выбора при обследовании пациентов с болью в верхней половине живота является ультрасонография, хотя она не всегда позволяет прямо подтвердить диагноз ХП [115, 119, 128, 132, 427]. С помощью УЗИ можно определить причину ХП - желчнокаменную болезнь и т.п. Современные аппараты УЗИ позволяют идентифицировать ГПП у 85% пациентов. При УЗИ ПЖ обращают внимание на изменение её размеров, формы, контуров и эхоструктуры, наличие кист, очаговых воспалительных инфильтратов, которые могут напоминать опухоли [115, 119, 351]. Камни и кальцификаты выглядят как плотные гиперэхогенные образования, которые дают акустическую тень. Могут быть дилатированы как панкреатический, так и общий желчный проток. На поздних стадиях заболевания вследствие атрофии и фиброза железа уменьшена, проток расширен, но из-за множественных стриктур может иметь вид ожерелья. Желчные протоки могут быть умеренно дилатированы. С помощью метода УЗИ можно диагностировать осложнения панкреатита - псевдокисты, асцит, плеврит, тромбоз селезеночной или воротной вены [42, 427]. Но существуют случаи, когда даже при тяжелом заболевании на сонограмме можно не обнаружить изменений ПЖ [427]. Очень затруднено обследование пациентов с ожирением и метеоризмом. Во всех случаях эхографические изменения стоит соотносить с клинико-лабораторными данными, так как результаты УЗИ недостаточно специфичны [39, 42, 96, 326].

Пункционная биопсия под рентген-контролем или под контролем ЭУЗИ выполняется для дифференциального диагноза ХП с опухолью [255, 256, 326, 404]. Биопсия тонкой иглой уменьшает риск развития ОП. При морфологическом

исследовании на ранних стадиях ХП в паренхиме ПЖ отмечается разрастание соединительной ткани вокруг протоков и между дольками. Воспаление минимальное или умеренно выраженное, отмечается преимущественно очаговая инфильтрация Т-лимфоцитами. При прогрессировании заболевания отмечается разрастание соединительной ткани между ацинусами, которые деформированы и местами исчезают. При тяжелом ХП соединительная ткань замещает ацинарные структуры, железа уменьшается в объеме и становится плотной. Островки Лангерганса сохраняются, хотя их количество уменьшено, даже на очень поздней стадии заболевания [118, 121].

При кальцифицирующем ХП в протоках возникают пробки из белковых преципитатов. Их можно обнаружить при ХП различной этиологии, но при алкогольном и тропическом ХП происходит кальцификация этих пробок и образование камней. На стенках пораженных протоков образуются язвы, перипротоковая соединительная ткань выпячивается в просвет протоков и приводит к их стенозу, панкреатограмма такой железы будет выглядеть как «цепочка озер» [34].

Итак, диагноз ХП и определение его формы требует выявления морфологических и структурных изменений методами визуализации, однако большинство методов визуализации не позволяют диагностировать ХП на ранних стадиях. В таком случае и при сомнительных результатах методик «визуализации» необходимо проведение морфологического исследования, определение наличия функциональных изменений ПЖ [256].

Для диагностики ХП и оценки функционального состояния ПЖ применяют лабораторные тесты определения активности ферментов ПЖ в крови и моче [36, 147]; методы изучения экзокринной функции ПЖ (зондовые и беззондовые, дыхательные тесты - <sup>13</sup>С-триглицеридный и <sup>13</sup>С-амилазный) [187, 233, 278, 383]; методы оценки внутрисекреторной функции ПЖ; определение сывороточных маркеров активности воспаления [383]. Для диагностики заболеваний ПЖ применяют методы определения концентрации панкреатических ферментов

(прямые) и методы определения содержания гидролиза субстратов (косвенные) в кале [190, 191, 221, 242, 269].

Как показали исследования панкреатической функции, зондовые методы – секретинный, секретин-холецистокининовый, секретин-церулеиновый, секретин-бомбезиновый, внутривенный секретинный тесты - являются наиболее чувствительными и позволяют выявить ранние стадии ХП, однако они в определенной степени инвазивны и трудоемки [273, 313, 394]. Поэтому, зондовые тесты определения внешнесекреторной функции ПЖ применяются при необходимости у пациентов с подозрением на ХП, у которых не выявлены изменения ПЖ на компьютерной томографии или другими методами визуализации [34, 307]. Принцип зондового исследования состоит в том, что вводят внутривенно секретин с церулеином или холецистокинином для максимальной стимуляции ПЖ. Этот тест наиболее чувствителен, однако функциональные тесты неспецифические, сложные в исполнении и плохо переносятся больными. Все это обуславливает то, что их не рекомендуют применять их широко в качестве рутинных [34, 96, 273, 313, 394]. Некоторые исследователи проводят анализ панкреатического сока, который аспирируют после канюляции панкреатического протока при ЭРХПГ с введением экзогенных стимуляторов панкреатической секреции [55, 199, 200, 232, 323]. О недостаточности ПЖ судят по содержанию панкреатических бикарбонатов в секрете [250, 365, 406].

Используют неинвазивные косвенные тесты для оценки панкреатической функции. Их принцип заключается в пероральном назначении комплексных соединений, которые гидролизуются под действием специфических панкреатических ферментов, причем высвобождаются вещества-маркеры, которые всасываются в кишечнике. Их определяют количественно в выдыхаемом воздухе, сыворотке крови или моче. Такие тесты позволяют выявить не только тяжелый ХП, но и заболевание средней тяжести. Однако на точность исследования существенно влияет наличие заболеваний печени, почек или кишечника [192, 238, 366].

Выбор функциональных тестов для оценки состояния ПЖ определяется объемом поражения паренхимы железы. При подозрении на наличие ХП, но при отсутствии структурных изменений ПЖ функциональную недостаточность органа можно выявить только с помощью прямого (зондового) исследования, так как оно имеет наибольшую чувствительность, раньше реагирует на снижение функциональной активности ПЖ, но тяжелую недостаточность железы можно обнаружить и без зондирования - определением фекальной эластазы-1, иногда – при рутинной копроскопии (стеато-, амило-, креато-, лиентерея) [193, 313]. Повышение уровня амилазы и липазы в сыворотке крови обнаруживают только во время острого приступа панкреатита и, как правило, в раннем периоде заболевания. Со временем атрофия паренхимы ПЖ приводит к тому, что уровень панкреатических ферментов остается в пределах нормы даже на высоте приступа боли [34, 94]. Низкий уровень трипсина в сыворотке крови является относительно специфическим для поздних стадий ХП, но чувствительность этого теста слишком низкая, чтобы быть полезной в случаях легкой или средней степени тяжести заболевания [144, 143].

Для лабораторной диагностики используют также иммунологические, цитологические, гистологические исследования, определяют в крови уровень панкреатического полипептида, СА 19-9, СЕА и др. Для выяснения причины ХП определяют уровень Ig G4, кальция и триглицеридов в сыворотке крови, проводят генетические тесты [34, 42].

Симптомом поздних стадий ХП является стеаторея, поскольку нарушения пищеварения и всасывания возникают лишь тогда, когда не функционирует более 90% паренхимы ПЖ. Поэтому ни качественные, ни количественные анализы содержания жира в кале не позволяют выявить ранние стадии заболевания [10, 34, 42]. Методики для выявления в кале химотрипсина и панкреатической эластазы-1 также позволяют выявить только тяжелый ХП с экзокринной недостаточностью. Несмотря на несомненные достоинства определения панкреатической эластазы-1 (неинвазивность, простота исполнения, сравнительно невысокая стоимость), метод имеет низкую диагностическую информативность при легкой степени

внешнесекреторной недостаточности ПЖ [144, 268, 270, 311, 308], хотя лиофилизация кала повышает чувствительность этого метода [267].

Для установления диагноза ХП также применяют Люненбургскую шкалу, которая учитывает в бальном выражении данные функциональных тестов, морфологических исследований, методов визуализации [42].

Как правило, непосредственное исследование больного не позволяет установить диагноз ХП, однако может дать возможность заподозрить заболевание. При выяснении анамнеза необходимо выяснить следующие критерии: отягощенный наследственный анамнез (заболевание ПЖ и билиарного тракта у кровных родственников, особенно наличие тяжелых форм панкреатитов с вторичным сахарным диабетом); злоупотребление алкоголем, употребление суррогатов алкоголя, курение; документированный перенесенный ранее ОП; доказанная органическая патология желчевыводящих путей. Для быстрого скрининга связи ХП со злоупотреблением алкоголя применяют опросник FAST (Fast Alcohol Screen Test) и тест CAGE с дополнительным вопросом [298]. Сохраняют определённое диагностическое значение пальпаторные симптомы ХП - болевые зоны и точки.

Возможности диагностики ХП в районных больницах Украины на сегодняшний день, к сожалению, ограничиваются определением показателей амилазы крови и мочи, а также УЗИ [34, 42]. В областных больницах дополнительно проводят КТ, ЭРХПГ, МРТ, определение показателей фекальной панкреатической эластазы-1, активности панкреатической изоамилазы, липазы, трипсина в биологических жидкостях. Тяжесть течения ХП оценивают с учетом количества и частоты обострений, нарушений внешне- и внутрисекреторной функций ПЖ, выраженности болевого и диспепсического синдромов, синдрома мальабсорбции и мальдигестии, трофологических нарушений, снижения массы тела и общего состояния больного [10, 34, 429].

Течение ХП в динамике естественного развития заболевания характеризуется доминированием боли и минимальной функциональной недостаточностью ПЖ в начальной фазе заболевания, когда панкреатит

гиперферментный. С развитием фиброза паренхимы и атрофии ацинарных и островковых клеток прогрессирует функциональная недостаточность ПЖ, а боль утихает, то есть панкреатит становится гипоферментным [309].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о сложности диагностики клиничко-морфологических форм ХП, отсутствии достоверных тестов для диагностики ХП в начальной его стадии. Не решены вопросы определения критериев прогрессирования, разработки алгоритмов диагностики форм заболевания с использованием информативных и безопасных для пациента методов, доступных для определения показателей.

### 1.5. Современные подходы и методы лечения хронического панкреатита

Анализ данных литературы показал, что до сегодняшнего времени нет специфической терапии ХП, а целью консервативного влияния является купирование обострения заболевания, устранение хронического болевого синдрома, проявлений экзокринной / эндокринной недостаточности ПЖ, коррекция обменных нарушений и осложнений [34, 62, 75, 197, 321].

Главной мишенью медикаментозных средств при ХП является выраженный болевой синдром, характерный для этого заболевания [15, 44, 51, 291].

Лечение ХП включает немедикаментозное (модификация образа жизни, диета), медикаментозное, эндоскопическое и хирургическое, реабилитацию. Основные направления терапии: элиминация факторов риска, купирование боли за счет применения анальгетиков (ненаркотических и наркотических) в комбинации с антидепрессантами, снижение интрапанкреатического давления, назначение ферментных препаратов, протоковая декомпрессия (эндоскопическая или хирургическая), блокада нервной передачи (блокада солнечного сплетения, торакоскопическая спланхэктомия), хирургическое вмешательство при неэффективности консервативного лечения (резекция ПЖ, панкреатэктомия) [34, 50, 62, 303, 314, 319].

На ранних стадиях алкогольного ХП отказа от алкоголя достаточно для облегчения боли, предупреждения дальнейшего повреждения ПЖ и других органов (печени, сердца, нервной системы) [307, 427]. Мощным независимым фактором риска алкогольного ХП, который повышает летальность и инвалидизацию, является курение, поэтому необходимо стремиться устранить его. Темпы прогрессирования ХП пропорциональны употреблению алкоголя и ассоциированы с курением. Устранение этих двух основных факторов прогрессирования ХП способствует уменьшению панкреатической боли [61].

Важным мероприятием в лечении больных ХП является ограничение употребления жиров, увеличение в рационе белковой и углеводной составляющей, особенно у пациентов со стеатореей [54, 61, 64]. Некоторые авторы настаивают на снижении содержания в пище также белков, чтобы избежать стимуляции панкреатической секреции. В случае применения диеты с пониженным количеством жиров облегчается пищеварение и всасывание и уменьшается выраженность стеатореи. В противоположность этому, другие исследователи указывают, что больным, получающим ферментные препараты в достаточной дозе не нужно применять специальную диету, т.к. нет необходимости ограничивать количество жиров [405]. Эта точка зрения более современна и обоснована. Но ни одна из диет не имеет доказанной эффективности и вообще не существует специальной панкреатической диеты [225].

Принципы лечения обострения ХП и ОП подобны [346]. Различие заключается лишь в степени интенсивности терапии, которая избирается врачом в зависимости от конкретной ситуации. Так, при дуоденостазе проводят непрерывную аспирацию желудочного содержимого с помощью тонкого зонда с определением уровня рН. Отмечено, что полное энтеральное питание имеет такую же или большую эффективность по сравнению с полным парентеральным питанием. Кроме того, адекватная компенсация значительной потери жидкости является важнейшей задачей и определяет прогноз. Установлено, что не существует доказательств преимущества профилактической антибиотикотерапии при тяжелом ОП, поэтому профилактическое применение антибиотиков не

является обязательным. Так, показано, что ранняя профилактическая антибиотикотерапия не снижает смертность при тяжелом ОП, частоту инфицирования некроза ПЖ, риск развития холангита после ЭРХПГ [364].

Во многих исследованиях не получено положительного результата от применения антиферментных препаратов или ингибиторов протеаз при ОП и обострении ХП. Другие авторы считают, что ингибиторы протеаз проявляют выраженный противоотечный эффект в отношении ПЖ в условиях «кининового взрыва» и поэтому уменьшают боль. Однако эта точка зрения в настоящее время большинством панкреатологов не поддерживается. На сегодняшний день применяют ингибиторы протеаз (преимущественно габексат по 0,1 г в 500 мл 5% раствора глюкозы в/в капельно) только в первые 3 дня ОП или обострения ХП [235].

Для обезболивания при ОП/обострении ХП рекомендуют: индометацин - свечи 100 мг (противопоказания - почечная недостаточность, цирроз печени); tramadol - Tramal - 50 мг в/в (противопоказание - рвота); прокаина гидрохлорид (Novocain - 2 г/24 ч.) (менее эффективный чем бупренорфин); бупренорфин (0,3 мг в/в); пентазоцин (Fortral 30 мг в/в); пиритрамид (Dipidolor 7,5 мг в/в).

Денервация и блокада солнечного сплетения также применяются для уменьшения болевого синдрома, но отдаленные результаты неутешительны. Главным недостатком блокады солнечного сплетения является короткий период облегчения боли, стойкий эффект отмечается только у 10% больных в течение 6 мес., а повторные блокады неэффективны [219, 248, 349]. Выполнение блокад солнечного сплетения связано с техническими трудностями и риском осложнений (кровотечение, миелопатия с поражением мышц поясничной области), поэтому - это метод резерва для случаев выраженной боли, рефрактерной к опиоидным анальгетикам, обычно в нём нуждаются больные с болезнью «малых протоков» и без обструкции протоковой системы. Эффективность и безопасность блокад можно повысить, если выполнять их под УЗ или КТ-контролем; считают, что эффективность в таком случае достигает 40,0% [219, 263].

Для уменьшения выраженности болевого синдрома применяют болеутоляющие средства в сочетании с антидепрессантами, направленными на усиливающую боль депрессию. Наркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты и ацетаминофен используют в пошаговом подходе с быстро- и длительно действующими наркотиками. Однако, в результате использования наркотиков развивается наркотическая зависимость, поэтому их применение ограничено [34, 291]. Трамадол более эффективен в купировании боли у больных ХП, чем морфин, но их применение ассоциировано с побочными эффектами [34, 291].

Свидетельства об эффективности контроля боли с помощью панкреатических ферментов противоречивые из-за разнородности исследований и форм препаратов (в кислотоустойчивой оболочке и без этой оболочки) [294]. Согласно Европейским рекомендациям по купированию боли ферментные препараты для купирования панкреатической боли не рекомендуются [419].

Ранее предполагали, что ферментные препараты с высоким содержанием протеаз уменьшают выраженность боли за счет обратной связи при поступлении ферментов в двенадцатиперстную кишку - через супрессию секреции холецистокинина в двенадцатиперстную кишку, что ведет к снижению стимуляции панкреатической секреции: при достаточном количестве панкреатических ферментов в дуоденальном просвете (холецистокинин-релизинг пептид инактивируется ними, в результате меньше синтезируется холецистокинина, и синтез ферментов ПЖ не стимулируется).

Некоторые исследования свидетельствуют, что облегчение боли можно достичь приемом ферментных препаратов в высоких дозах, которые втрое превышают заместительные дозы [117]. Для обеспечения анальгезирующего действия ферментных препаратов, «функционального покоя» ПЖ и для уменьшения инактивации ферментов под действием желудочного сока необходимо назначать H<sub>2</sub>-блокаторы рецепторов гистамина или блокаторы протонной помпы [34, 62, 93, 94, 133, 104]. Однако, как было указано выше, современные рекомендации не подтверждают целесообразности применения

ферментных препаратов для купирования боли при ХП [419]. Предложенный ВОЗ пошаговый подход к лечению панкреатической боли носит системный характер и обеспечивает хорошие результаты. Он включает: шаг 1 - отказ от употребления алкоголя, курения, диетические рекомендации; шаг 2a - ненаркотические анальгетики, например, ацетаминофен 500 мг 4 р/д; шаг 2b - ненаркотические анальгетики в сочетании с опиоидными анальгетиками, например шаг 2a + трамадол 20 мг каждые 3-4 часа; шаг 2c - ненаркотические анальгетики плюс адьювантные средства, например шаг 2a + трициклические антидепрессанты или нейролептики; шаг 3 - «большие» опиоиды, например, бупренорфин 400 мг 4 р/д; шаг 4 - хирургические вмешательства в случаях невозможности купирования боли консервативно или в случаях развития наркотической зависимости.

По рекомендациям Н.Б. Губергриц и соавт. (2007), для создания функционального покоя ПЖ, коррекции ферментно-ингибиторного дисбаланса, для снижения стимулирующих воздействий на внешнесекреторную функцию ПЖ назначают блокаторы панкреатической секреции (соматостатин, даларгин), блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, М-холинолитики, антациды, блокаторы рецепторов холецистокинина-панкреозимина (локсиглюмид) [14, 33, 34]. Для угнетения функции ацинарных клеток непосредственным влиянием на них назначают: антимаболиты (5-фторурацил), панкреатическую рибонуклеазу, антагонисты кальция, регионарную искусственную гипотермию зоны ПЖ, регионарную лучевую рентген-терапию [40, 140, 150, 151, 320]. Однако, такой подход в определённой мере устарел, особенно после публикации Унифицированных Европейских рекомендаций НаPanEU [419].

Нет достаточных доказательств о необходимости применения антиоксидантов для купирования / уменьшение выраженности боли [126, 216, 230, 344], но они рекомендуются при ХП как антифиброзные агенты [160, 161, 307, 344].

Для лечения ОП, обострения ХП и профилактики развития панкреатита после ЭРХПГ рекомендуют применять сандостатин, однако данные

противоречивы [85, 245, 275, 312]. Одни исследования применения октреотида (сандостатина) и аллопуринола (Zyloprim) не показали никаких существенных преимуществ в лечении обострения ХП / ОП [427]. Напротив, другие исследователи получили, что большие дозы октреотида (сандостатина) (0,5 мг или больше) эффективны в предупреждении развития острого панкреатита после ЭРХПГ [226], аналоги соматостатина тормозят пролиферацию [403], а аллопуринол применяется с целью торможения развития фиброза [62, 331].

Наряду с устранением болевого синдрома, важной целью лечения больных ХП является уменьшение проявлений экзокринной недостаточности ПЖ. С этой целью применяют ферментные препараты (не меньше 75 000 единиц липазы в сутки), которые являются препаратами выбора для лечения (уменьшение выраженности) стеатореи, мальабсорбции [62, 247, 248, 321, 343, 347, 398].

Lohr J.M. определил дозы ферментных препаратов, рекомендуемых при мальдигестии: на основной прием пищи (завтрак, обед, ужин) - 25 000 - 40 000 ед. активности липазы (FIP), на промежуточный прием пищи - 10000 - 20000 ед. FIP [363]. Согласно современным представлениям рекомендуется на основной прием пищи 40 000 - 50 000 ед. активности липазы (FIP), на промежуточный прием пищи - половинная доза [419]. Особенно заместительную терапию ферментными препаратами рекомендуют проводить у тех пациентов, у которых отмечено существенное снижение массы тела, диспепсия, диарея или экскреция жира с калом более 15 г / сут [24, 273, 347, 371, 399]. Для оценки эффективности заместительной терапии используют такие критерии, как уменьшение объема кала и выраженности стеатореи; стабилизация / прирост массы тела; уменьшение болевого синдрома, диареи и метеоризма; улучшение результатов копроскопии, КЖ, дыхательных тестов [70, 144, 187].

Исследователями определены причины неэффективности заместительной терапии, а именно - неверный диагноз (другое заболевание, которое вызывает стеаторею - целиакия, лямблиоз) или назначение недостаточной дозы ферментов; невыполнение пациентом рекомендаций врача; прием пациентом препаратов не при каждом приеме пищи, не в назначенное время [347, 381, 415, 417].

В недавних сообщениях показано, что у больных ХП повышен риск дефицита витамина D; поэтому необходимо определять плотность костной ткани, уровень витамина D и проводить коррекцию выявленных изменений [214]. Обсуждаются вопросы применения физиотерапевтических методов для лечения больных ХП [163].

Что касается аутоиммунного панкреатита, то основным методом его лечения является применение глюкокортикостероидов (ГКС) [34, 92, 209], эффективность которых оценивается по убыванию клинических и лабораторных проявлений экзокринной недостаточности ПЖ, содержания в крови маркеров холестаза и воспаления, уровня IgG4, аутоантител и онкомаркеров, положительной динамике по данным методов визуализации (уменьшение размеров и восстановление структуры паренхимы, обратное развитие изменений ГПП, улучшение или восстановление морфологической структуры ПЖ). В дополнение к стероидной терапии при необходимости можно использовать ингибиторы протонной помпы, спазмолитики, ферментные препараты, препараты урсодезоксихолевой кислоты и другие патогенетические и симптоматические средства. В случаях вовлечения в патологический процесс желчных протоков и неэффективности стероидной терапии необходимы хирургические вмешательства, направленные на декомпрессию протоковой системы, преобладающими из которых являются малоинвазивные методики (стентирование протоков).

При развитии эндокринной недостаточности ПЖ применяется «диабетическая диета» - ограничение количества углеводов; инсулин, в зависимости от функционального состояния ПЖ и адекватной ферментной терапии. Эндокринная недостаточность характерна для поздних стадий ХП (в среднем для 25,0% больных) [290, 361]. Панкреатогенный сахарный диабет развивается вследствие недостаточности продукции инсулина и поэтому требует лечения именно инсулином. Выбор дозы инсулина представляет проблему, т.к. в связи со снижением продукции глюкагона у больных ХП возможны периоды гипогликемии, последствия которых могут быть тяжелыми. Поэтому, при лечении

панкреатогенного диабета не следует пытаться достичь нормогликемии, достаточно несколько повышенного уровня глюкозы в крови [361].

В последние десятилетия исследователи пытаются найти пути ограничения прогрессирования ХП и фиброзных изменений ПЖ, создания условий для репаративных процессов в ПЖ. Так, установлено, что на ранних стадиях ХП (но не в случае далеко зашедшего заболевания) в ускорении заживления могут играть роль витамины-антиоксиданты и микроэлементы [344]. Кроме того, полезным может быть применение витаминов у больных с пониженным питанием. Отмечен также положительный эффект назначения аллопуринола - ингибитора ксантиоксидазы, который применяется и для торможения фиброзных процессов [331], блокирования рецепторов хемокинов фракталкина (fractalkine), ответственного за боль и фиброзирование при ХП [328], применения сероводорода в эксперименте для блокирования звездчатых клеток и ограничения фиброзных процессов [344]. С целью ограничения фиброирования паренхимы ПЖ также применяется галофунгинон, который является ингибитором TGF- $\beta$ 1, активирующего звездчатые клетки железы [289]. Во многих исследованиях установлено, что антиоксиданты тормозят процессы кальцификации у больных ХП [335]. В эксперименте показано противифибротическое влияние фитопрепаратов [201, 396], камостата [215, 244], проводилось изучение механизмов регенерации при ХП [259], поиск путей регуляции апоптоза [302].

Для ХП характерно развитие осложнений, которые, особенно на ранних стадиях, могут быть такими же, как и при ОП. К ним относятся панкреонекроз с флегмоной брюшинной клетчатки, образование псевдокист, абсцессов, в 5-10,0% - стеноз терминального отдела общего желчного протока и сужение двенадцатиперстной кишки с ее непроходимостью [254].

Благодаря тому, что артерии, которые питают островки Лангерганса, отходят к ним перед ацинусами, эндокринные клетки в какой-то мере защищены от фиброза при ХП. Поэтому сахарный диабет является поздним проявлением ХП у 1/3 пациентов (чаще при кальцифицирующем ХП), имеет перемежающийся характер, поскольку страдает синтез как инсулина, так и глюкагона, редко

возникают ретинопатия, нефропатия, атеросклероз и кетоацидоз. Нейропатия и миопатия у таких больных могут быть обусловлены алкоголизмом. Однако, в результате длительного ХП развивается, диабет, который является причиной смертности в результате кардиоваскулярных нарушений и сепсиса.

Исследователи отмечают, что псевдокисты часто асимптомны, выявляются у 25-30,0% пациентов и могут осложняться перфорацией, кровотечением, инфицироваться и быть причиной обструкции. Редко (до 1,0%) может развиваться тромбоз селезеночной или портальной вены, псевдоаневризмы селезеночной артерии. Тяжелые обострения ХП могут быть причиной развития абсцесса ПЖ, некроза, сепсиса и мультиорганного поражения, а риск развития рака ПЖ (15-40,0%) увеличивается у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и у больных наследственным ХП [10, 40].

При развитии осложнений ХП применяется эндоскопическое или хирургическое лечение [56, 62, 220, 243, 272]. Показаниями для лечебной ЭРХПГ является наличие камней в протоках, стриктур, псевдокист. Эндоскопическое дренирование псевдокист приводит к их регрессу в 70-86,0% случаев. ЭРХПГ со сфинктеротомией или установкой стента позволяет достичь декомпрессии протоков и тем самым уменьшить выраженность болевого синдрома у большинства пациентов [22, 25, 31, 284, 354]. Ургентная ЭРХПГ показана пациентам с наличием или риском развития билиарного сепсиса или обструкции, осложнений псевдокист ПЖ, холангита, выраженной и нарастающей желтухи [96, 254, 400].

ЭРХПГ с дренированием псевдокист и ГПП уменьшает выраженность болевого синдрома подобно хирургическому лечению, с эквивалентной или более низкой смертностью, причем выбор метода лечения (эндоскопический или хирургический) определяется индивидуально в каждом отдельном случае [125, 177, 257, 303]. Псевдокисты подлежат дренированию, если они осложнены, или имеют длительное течение, или повышенный риск возникновения опасных для жизни осложнений - кровотечение, инфекция, перфорация. У больных с

псевдокистой диаметром более 6 см или продолжительностью более 6 недель спонтанного регресса не происходит [125, 177, 257, 303].

Псевдокисты головки и тела ПЖ, которые соединяются с протоками, лечат с помощью транспапилярного стентирования панкреатического протока с частотой успеха 83,0% и частотой осложнений 12,0%. Если псевдокиста не соединяется с протоком, выпячивается в просвет органа и имеет зрелую стенку толщиной менее 1 см, можно выполнить эндоскопическую трансдуоденальную или трансгастральную псевдоцистостомию. Частота успеха достигает 85,0%, а длительный эффект достигает 62,0% случаев, осложнения развиваются у 17,0% больных. При трансдуоденальном доступе осложнения и рецидивы возникают реже [125, 177, 257, 303]. Эндоскопическая декомпрессия – важный метод лечения больных ХП с обструкцией желчных протоков, которую выявляют у 3-10,0% больных, поступающих для консервативного лечения и у 6-46,0% пациентов, требующих оперативного лечения; риск ее развития у больных ХП составляет 5-10,0% [125, 130, 253, 271, 352]. При обструкции ГПП предпочтение отдается эндоскопическим методам декомпрессии, учитывая необходимость уменьшить болевой синдром как можно быстрее [254], но есть доказательства того, что хирургические методы декомпрессии дают лучшие отдаленные результаты лечения [257]. При стриктурах дистального отдела панкреатического протока выше от стриктуры вводят проводник, выполняют панкреатическую сфинктеротомию, дилатацию стриктуры и устанавливают стент в проток. Частота технического успеха такой процедуры составляет 90,0% при частоте осложнений 20,0% и клиническом улучшении примерно у 2/3 пациентов [254]. Успеха чаще можно достичь при рецидивирующем течении панкреатита, чем при хронической постоянной боли.

Стриктуры редко исчезают, а стенты со временем закупориваются, поэтому их надо периодически менять. Считают, что при терминальной стадии калькулезного панкреатита стентирование не устраняет боль, по возможности таким больным показано хирургическое лечение [279].

У больных с множественными камнями экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия с/или без эндоскопического дренирования вирсунгова протока предложена как безопасный и эффективный метод для удаления камней из ГПП и уменьшения выраженности боли [279]. Технический успех такой процедуры достигает 60,0% при частоте осложнений 20,0%, облегчение отмечают 70,0% пациентов [416].

Хирургическое лечение применяют почти у половины пациентов с ХП [22, 107], когда терапевтические и эндоскопические процедуры не в состоянии облегчить боль в животе [86, 142, 189, 368, 370]. Хирургические методы также применяются при осложнениях ХП и подозрении на неоплазию [159, 352, 370]. Показаниями к хирургическому лечению больных ХП является стриктура желчного или панкреатического протоков; дуоденальный стеноз; фистулы; кровотечение; боль в животе, которая не поддается консервативному лечению; псевдокисты; новообразования ПЖ; сосудистые осложнения [90, 142, 324]. Оперативное лечение в целом направлено на улучшение оттока панкреатического сока из протока или на резекция пораженного органа [90, 142, 324].

Подводя итог литературного обзора, можно констатировать, что на сегодняшний день существует много нерешенных вопросов, связанных с необходимостью совершенствования диагностики ХП, изучением патогенетических и патоморфологических закономерностей формирования фиброзных изменений паренхимы ПЖ, а также с прогнозированием риска развития осложнений ХП. Нуждается в дальнейшей разработке проблема определения критериев прогрессирования заболевания, алгоритмов диагностики клинико-морфологических форм заболевания с использованием безопасных для пациента методов и доступных для определения показателей. Нерешенные вопросы эффективного лечения больных ХП, торможения фиброзных изменений паренхимы железы, стали целью нашего диссертационного исследования.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общая характеристика больных и клинические методы исследования

Под наблюдением находилось 210 больных ХП, которым проводили комплексное обследование с последующим выбором консервативного, а в ряде случаев - оперативного лечения, в условиях клиники ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» за период с 2006 по 2012 гг.

Среди обследованных было 169 мужчин и 41 женщина, возраст пациентов колебался от 26 до 72 лет, средний возраст составил  $(47,3 \pm 0,7)$  лет. Соотношение женщин и мужчин - 1: 4,1. Распределение всех больных по возрасту приведено на рис. 2.1.

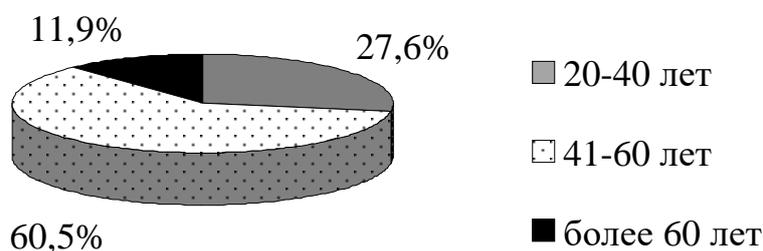


Рисунок 2.1 – Распределение больных ХП по возрасту

В соответствии с Марсельской-Римской классификацией (1998) пациенты (210 человек) были распределены на 4 клинические группы: I группу составили 26 больных (12,4%) обструктивной формой ХП, II - 56 пациентов (26,7%) с кальцифицирующей, III - 78 больных (37,1%) с фиброзно-паренхиматозной формой, IV - 50 пациентов (23,8%) с ХП, осложненным псевдокистой.

Изолированные формы ХП выявляли довольно редко. Чаще наблюдали сочетание нескольких вариантов фиброзно-дегенеративного поражения ткани ПЖ, и только преобладание признаков и клинических проявлений той или иной формы давало право условно отнести больного к одной из выделенных групп.

Так, обструкция ГПП (I группа) у 69,2% больных сочеталась с образованием ПЖ (II группа) определялось в сочетании с псевдокистой в 21,4% случаев. Общая характеристика обследованного контингента больных представлена в табл. 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение больных по полу и возрасту в группах

| Группа           | Возраст, годы |    |       |    |             |   | Всего,<br>n (%)           |           | Средний<br>возраст,<br>годы |
|------------------|---------------|----|-------|----|-------------|---|---------------------------|-----------|-----------------------------|
|                  | 20-40         |    | 41-60 |    | свыше<br>60 |   |                           |           |                             |
|                  | м             | ж  | м     | ж  | м           | ж | м                         | ж         |                             |
| I (n=26)         | 0             | 0  | 17    | 7  | 2           | 0 | 19 (73,1 <sup>×</sup> )   | 7 (26,9)  | 47,23±1,78                  |
| II (n=56)        | 18            | 3  | 28    | 0  | 7           | 0 | 53 (94,6)                 | 3 (5,4)   | 45,36±1,45*                 |
| III<br>(n=78)    | 13            | 4  | 40    | 8  | 8           | 5 | 61 (78,2 <sup>××</sup> )  | 17 (21,8) | 50,06±1,20                  |
| IV<br>(n=50)     | 12            | 8  | 22    | 5  | 2           | 1 | 36 (72,0 <sup>×××</sup> ) | 14 (28,0) | 45,04±1,31#                 |
| Всего<br>(n=210) | 43            | 15 | 107   | 20 | 19          | 6 | 169 (80,5)                | 41 (19,5) | 47,26±0,72                  |

Примечания:

1. \* - достоверное различие II и III групп ( $p < 0,05$ ),
2. # - достоверное различие III и IV групп ( $p < 0,05$ ),
3. × - достоверное различие II и I групп ( $\chi^2 = 5,83, p = 0,016$ ),
4. ×× - достоверное различие II и III групп ( $\chi^2 = 5,70, p = 0,017$ ),
5. ××× - достоверное различие II и IV групп ( $\chi^2 = 8,45, p = 0,004$ ).

Как видно из табл. 2.1, во всех группах преобладали мужчины (80,5%) трудоспособного возраста ( $p < 0,05$ ). Наибольшее количество больных (60,5%) относилось к возрастной группе 41-60 лет, составляющей работоспособный контингент населения.

Установлено, что среди пациентов II группы мужчин было достоверно больше, по сравнению с I ( $\chi^2 = 5,83$ ,  $p = 0,016$ ), III ( $\chi^2 = 5,70$ ,  $p = 0,017$ ) и IV ( $\chi^2 = 8,45$ ,  $p = 0,004$ ) группами. Соотношение обследованных больных по возрасту и полу показано на рис. 2.2.

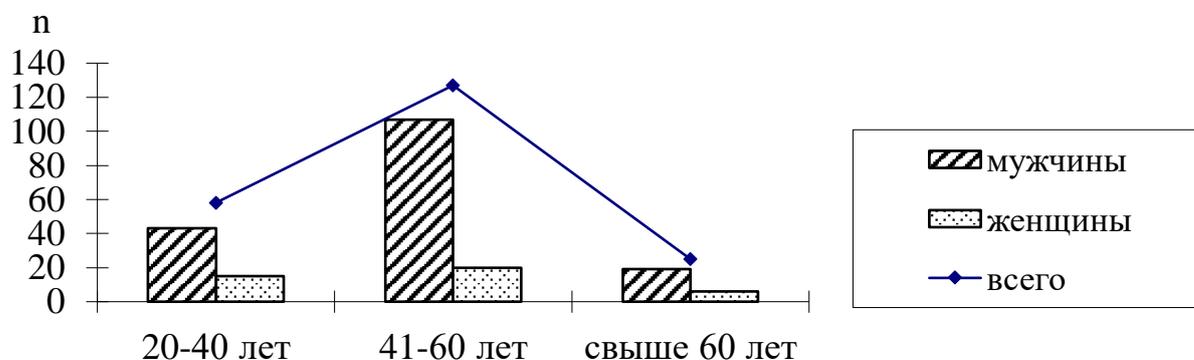


Рисунок 2.2 – Соотношение обследованных больных по возрасту и полу

При анализе возрастных особенностей по группам установлено, что больные III группы (фиброзно-паренхиматозная форма ХП) были достоверно старше по сравнению с пациентами других групп ( $p < 0,05$ ). Полученные данные совпадают с данными литературы по распространенности хронического панкреатита [138, 114].

Изучение анамнеза показало, что продолжительность заболевания колебалась от 6 месяцев до 22 лет (табл. 2.2). В основном преобладали больные с длительностью заболевания до 10 лет. Средняя продолжительность заболевания пациентов I группы составила  $(8,80 \pm 2,70)$  лет. Продолжительность анамнеза больных II группы была достоверно больше  $(12,70 \pm 1,15)$  лет, по сравнению с III  $(9,39 \pm 1,03)$  ( $p < 0,044$ ) и IV  $(5,67 \pm 0,18)$  группами ( $p < 0,004$ ). Также значительно отличалась продолжительность анамнеза больных III по сравнению с IV группой ( $p < 0,051$ ).

Анализ показал, что 80,8% больных I группы, 73,1% - III, 90,0% - IV - имели анамнез заболевания до 5 лет, а большинство больных II группы (60,7%) - до 10 лет. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что самый длительный анамнез был у больных II группы ( $p < 0,05$ ), менее длительным был у пациентов I

и III и самым кратким - у больных IV группы. Это совпадает с данными литературы, которые свидетельствуют, что псевдокисты образуются у больных ХП вскоре после начала болезни, а образование кальцинатов и кальцификатов является результатом длительного течения болезни [114, 339]. Среди больных рабочие составляли 38,0%, служащие – 23,3%, пенсионеров было 16,7%, домохозяйек - 2,4%, не работало - 18,6%, другие - 1,0%.

Таблица 2.2 – Распределение больных по длительности заболевания

| Группа        | Длительность заболевания, годы |      |     |      |      |                    |       |     |     |      |
|---------------|--------------------------------|------|-----|------|------|--------------------|-------|-----|-----|------|
|               | < 1                            |      | 1-5 |      | 6-10 |                    | 11-15 |     | >15 |      |
|               | n                              | %    | n   | %    | n    | %                  | n     | %   | n   | %    |
| I (n=26)      | 11                             | 42,3 | 10  | 38,5 | 1    | 3,9 <sup>xxx</sup> | 1     | 3,9 | 3   | 11,5 |
| II (n=56)     | 12                             | 21,4 | 21  | 37,5 | 13   | 23,2               | 3     | 5,4 | 7   | 12,5 |
| III (n=78)    | 36                             | 46,2 | 21  | 26,9 | 12   | 15,4 <sup>x</sup>  | 7     | 9,0 | 2   | 2,6  |
| IV (n=50)     | 26                             | 52,0 | 19  | 38,0 | 2    | 4,0 <sup>xx</sup>  | 2     | 4,0 | 1   | 2,0  |
| Всего (n=210) | 85                             | 40,5 | 71  | 33,8 | 28   | 13,3               | 13    | 6,2 | 13  | 6,2  |

Примечания:

1. x - достоверность различий II и III групп ( $\chi^2 = 7,63$ ,  $p = 0,006$ ),
2. xx - достоверность различий II и IV групп ( $\chi^2 = 6,52$ ,  $p = 0,011$ ),
3. xxx - достоверность различий II и I групп ( $\chi^2 = 5,83$ ,  $p = 0,016$ ).

Непосредственное обследование больных состояло из опроса жалоб, сбора анамнеза, объективного исследования, которые проводились с соблюдением основных положений об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964-2000р.) и Приказа МЗ Украины 13.02.2006 № 66. Карта исследований и форма информированного согласия пациента одобрены комиссией по вопросам биомедицинской этики ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины».

В связи с тем, что наиболее частой (70,0% - 80,0%) причиной развития ХП считают злоупотребление алкоголем [34, 204, 292], нами при опросе больных для определения уровня употребления алкоголя применяли градацию – «не употребляю», «редко употребляю» (1-2 раза в мес.), «умеренно употребляю» (2-3 раза в неделю), «злоупотребляю» (почти каждый день).

Для быстрого скрининга связи ХП со злоупотреблением алкоголя применяли опросник FAST (Fast Alcohol Screen Test) и для выявления ранних стадий алкоголизма или склонности к злоупотреблению алкоголем - тест CAGE с дополнительным вопросом [298]. Ответ оценивали в баллах: 0 - отрицательный ответ, 1 - положительный.

Проводили осмотр пациента, поверхностную и глубокую пальпацию живота, перкуссию, аускультацию органов грудной клетки, определяли характерные для ХП симптомы.

Обращали внимание на наличие и характеристики болевого синдрома; признаков внешне- и внутрисекреторной недостаточности ПЖ: вздутие живота, урчание и дискомфорт в животе, нарушение стула (стул жидкой или кашицеобразной консистенции, чередование кашицеобразного стула и запоров, частый стул, непереваренная пища в кале, полифекалия, с неприятным запахом серого цвета, жирный стул), потеря веса, проявления гиповитаминозов (трещинки в уголках рта и др.); желудочную диспепсию: тошноту, рвоту, отрыжку, снижение аппетита, сухость во рту, полиурия и другие симптомы.

## 2.2. Оценка экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы

У 12 (5,7%) пациентов для оценки внешнесекреторной функции ПЖ применяли методику дуоденального зондирования для получения дуоденального содержимого с последующим определением ферментов и бикарбонатов [34]. Оценку изучаемых показателей давали соответственно их изменений минимальной и максимальной границы физиологической нормы и по дебит-часу. Для оценки экзокринной функции ПЖ также определяли активность ферментов

$\alpha$ -амилазы, липазы, трипсина и фосфолипазы А в сыворотке крови общепринятыми в клинике методами [68].

Кроме того, оценивали внешнесекреторную функцию ПЖ по уровню фекальной эластазы-1 с помощью иммуноферментного метода с моноклональными антителами (ИФА - система Elastase-1 ELISA фирмы BioServ Diagnostics, Германия). Определение панкреатической фекальной эластазы-1 считается «золотым стандартом» неинвазивной диагностики экзокринной функции ПЖ. Панкреатическая эластаза-1 отличается высокой стабильностью и не разрушается при прохождении по кишечному тракту. На ее концентрацию в кале не влияют другие гастроинтестинальные заболевания. Этим методом определяется только эластаза человека, поэтому результаты исследования остаются достоверными даже при проведении заместительной ферментной терапии. Преимущества метода заключаются в том, что панкреатическая эластаза-1 абсолютно специфична для ПЖ, имеет незначительные индивидуальные колебания концентрации эластазы-1, высокую диагностическую точность и чувствительность метода при тяжелом и средней тяжести ХП (чувствительность 93%, специфичность 93%). На сегодня данные по эффективности определения изменений внешнесекреторной функции ПЖ по уровню фекальной эластазы-1 несколько изменились. Так, считается, что чувствительность метода 60,0-80,0%, специфичность 90,0-95,0%, он позволяет оценить снижение внешнесекреторной функции ПЖ только на поздних стадиях ХП, когда паренхима ПЖ значительно изменена, то есть при тяжелом и средней тяжести течения заболевания [34]. Состояние эндокринной функции железы оценивали по уровню гликозилированного гемоглобина и глюкозы крови.

### 2.3. Инструментальные методы исследования

2.3.1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости. УЗИ органов брюшной полости, как метод первого выбора при обследовании пациентов с болью в верхней половине живота, проведено всем больным.

Применялась стандартная методика полипозиционного ультразвукового сканирования ПЖ, печени, холедоха, желчного пузыря (ЖП). Изучались размеры органов, их структура, плотность, звукопроводность. Определялся диаметр ГПП протока при расширении, толщина и степень плотности его стенки, а также плотность содержимого [69]. Исследования проводились на аппарате Sonoscor-30 (Япония). Контрольную группу составили 15 добровольцев от 19 до 32 лет: мужчин - 4, женщин - 11. Метод УЗИ позволял оценить состояние ткани ПЖ: наличие в ней кальцификатов, кист, очаговых уплотнений. При оценке состояния ГПП определяли наличие в его просвете конкрементов, в некоторых наблюдениях выявляли его связь с псевдокистой или внешним свищем ПЖ.

Нами разработана методика диагностики дисфункции сфинктера Одди с использованием УЗИ (Декларационный патент № 61637 UA A61B 8/00). Больному после УЗИ внутривенно вводились стимуляторы панкреатической секреции, а именно - последовательно 2,4% водный раствор эуфиллина в количестве 10 мл и 10,0% водный раствор глюконата кальция в количестве 10 мл. Затем выполняли УЗИ через каждые 10 мин до 60 мин с момента введения препаратов. При увеличении диаметра ГПП на 25,0% и более диагностировали признаки механического препятствия в области сфинктера Одди (стриктура, конкремент, опухоль). При отсутствии динамики со стороны ГПП и при одновременном расширении холедоха после введения препаратов делали вывод о спазме в области сфинктера. Способ не вредил здоровью пациента, так как увеличение секреции панкреатического сока наступало постепенно, что исключало возможность обострения ХП.

При наличии псевдокисты ПЖ метод УЗИ позволял уточнить ее размеры, связь с прилегающими органами, толщину, консистенцию ее стенки и связь ее с протоковой системой (в случае стимуляции панкреатической секреции). Осуществляли пункционную аспирацию всех жидкостных образований брюшной полости.

2.3.2. Эндоскопические и рентгеновские методы исследования. Для изучения макроскопического состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и

двенадцатиперстной кишки проводили эндоскопическую эзофагогастродуоденоскопию. Метод позволяет оценить состояние слизистой оболочки, выявить патологические изменения в виде язвенного процесса или эрозий, сдавление просвета кишки или желудка извне прилегающими органами, в частности, ПЖ. Это исследование проведено всем больным.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) на сегодняшний день является стандартом диагностики ХП, так как дает возможность наиболее точно визуализировать протоковую систему поджелудочной железы. ЭРХПГ проведена 96 (45,7%) больным и оказалась успешной в 86,5% из них.

Гастродуоденоскопия и ЭРПХГ выполняли в рентгеноперационной с помощью гастродуоденоскопа GIF-40 "Olympus", дуоденоскопа с боковой оптикой - JF-1T30 "Olympus" (Япония) и рентген-установки "Radius" (Италия), использовали электрохирургический блок «PCD-2»; папиллотомы струнного типа «KD-19-21Q» (длина струны 25-35 мм) и игольчатого типа «KD-10Q»; корзинку Дормиа «FG-22Q»; коагулятор «CD-3L».

Проводили предварительную местную анестезией ротоглотки 1,0% раствором лидокаина. Для релаксации ДПК вводили бензогексоний (0,1%) 1,0 мл, атропин (0,1%) 1,0 мл, димедрол (1%) 1,0 мл. После визуализации и исследования БДС выполняли его катетеризацию тefлоновым катетером. Для контрастирования протоков использовали йодсодержащие водорастворимые препараты (60,0% раствор верографина, 76,0% раствор урографина, 60,0% раствор билигноста и др.), предварительно разведенные физиологическим раствором в соотношении 1: 1.

Для стандартизации результатов эндоскопического исследования использовали "Минимальную стандартную терминологию в эндоскопии пищеварительной системы", рекомендованную Всемирной организацией эндоскопии пищеварительной системы [103]. Интерпретацию панкреатограммы проводили по Кембриджским критериям [427].

Однако ЭРХПГ не позволяет оценить состояние паренхимы железы, гистологически доказанный ХП может сопровождаться нормальной картиной панкреатикографии.

Поэтому для диагностики патологии ПЖ дополнительно использовали метод КТ (с контрастированием), в основу которого положен принцип рентгеновского сканирования внутренних органов с последующей компьютерной обработкой результатов и преобразованием полученных данных в плоское изображение на экране. На пленке, как и на мониторе, внутренние органы изображены в поперечном срезе с заданным интервалом глубины срезов. КТ с контрастированием и увеличением является главным методом выбора в диагностике ХП. Патогномичным считают выявления кальцификатов в паренхиме и кальцинатов в панкреатических протоках. КТ с контрастированием позволяет выявить псевдокисты, расширение протоков, тромбоз, псевдоаневризмы, некроз и паренхиматозную атрофию, инфильтрацию ПЖ. Точность колеблется в пределах 59-95% в зависимости от типа томографа и критериев диагноза [427].

Для исследования использовали компьютерный томограф "Somatom-CR" фирмы "Siemens" (Германия). Исследование выполнено у 103 (49,5%) больных.

Из других методов рентгенологических исследований у 32,1% больных проведено рентгенологическое исследование органов грудной и брюшной полостей, рентгеноконтрастное исследование желудка и ДПК, релаксационная дуоденография. Эти исследования позволили выявить увеличение головки ПЖ у 28,6% больных, нарушение проходимости контрастного вещества по ДПК - у 18,2%.

#### 2.4. Морфологические методы исследования

Для морфологического исследования биоптаты ПЖ получали при аспирационной биопсии (АПБ) под УЗ контролем и во время плановых операций на органе (60 больных).

Тканевой материал фиксировали в жидкости Буэна, проводили через ряд спиртов, заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Маллори-Слинченко.

Особенности гистоструктуры ПЖ оценивали согласно Stolte (1987), при этом фиброз был диффузный и сегментарный, который разделяли по степеням: степень I - легкий фиброз (перилобулярный фиброз с легкой атрофией или без атрофии экзокринной паренхимы), степень II - умеренный фиброз (фиброз распространяется в доли ПЖ; сопровождается умеренной атрофией экзокринной паренхимы), степень III - высокая степень фиброза (зоны интралобулярного фиброза сливаясь формируют широкие поля фиброза; типичная тяжелая атрофия экзокринной паренхимы), степень IV - полный фиброз (значительная фиброзная реконструкция ПЖ с полной деструкцией экзокринной паренхимы) [395, 420].

Иммуногистохимическое типирование апоптотических нуклеаз (ДНК-азы-I и эндонуклеазы-G) проводили на депарафинированных гистологических срезах ПЖ. Для ингибирования эндогенной пероксидазы хрена срезы обрабатывали 3,0% раствором перекиси водорода в течение 30 мин. После промывки в забуференном физиологическом растворе (рН-7,4) в течение 15 мин (3 смены по 5 мин), на срезы наносили раствор антител против эндонуклеазы-G, или ДНК-азы (Chemicon, USA) в разведении 1: 1000, на ночь, при 4° C). После промывки, на срезы наносили раствор авидин-биотин-пероксидазного комплекса (Elite, USA) на 30 мин. Пероксидазу хрена проявляли раствором 3,3'-диаминобензидином тетрагидрохлорида (0,01%) с перекисью водорода (0,06%) (ДАБ-реакция).

Продукт иммуногистохимической реакции коричневого цвета маркировал места нахождения эндонуклеаз. Расчёт соотношения эндокринных и эндонуклеаза G-положительных клеток в эндокринных островках ПЖ проведен с помощью программы Image Pro Plus v3.00.00.0 на двумерных изображениях x200 в квадрате 2,5 на 2,5x10-10 мм.

Для определения соотношения функциональных и нефункциональных структур ПЖ проведены морфометрические исследования с использованием программы Image J 1.45S.

## 2.5. Функциональные методы исследования желудка

Изучение секреторной функции желудка у пациентов проводили утром натощак через 14-16 часов после последнего приема пищи методом зондирования. Исследовали базальную секрецию в течение часа. Желудочный сок собирали фракционно через каждые 15 минут.

Функциональную активность секреторных желез желудка определяли по объему желудочного сока (мл/ч). Кислотность желудочного сока оценивали электрометрическим методом и по темпу секреции  $H^+$ -ионов [26]. В желудочном соке определяли содержание протеолитических ферментов [181], гликопротеины [80]. Исследование проведено у 40 больных.

## 2.6. Иммунологические методы исследования, изучение цитокинового профиля, лактоферрина крови

Для изучения состояния иммунной системы определяли субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови с помощью моноклональных антител фирмы "Сорбент ТМ" (Москва) к молекулам CD3, CD19, CD4, CD8, CD16, CD25 с помощью лимфоцитотоксического теста (стандартный метод NIH США) [87, 120].

Гуморальное звено иммунитета (изменение уровней классов иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в сыворотке крови) определяли методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965) [322].

Мононуклеарные клетки выделяли из периферической венозной крови пациентов в градиенте плотности 1,077 г / см. Функциональную активность гранулоцитов оценивали в НСТ-тесте по реакции восстановления нитросинего тетразола [63]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли по методу V. Haskova (1977) [281].

Изучение уровня провоспалительных и профибротических интерлейкинов TNF- $\alpha$ , IL-10, REG-1, TGF-1 проводили методом ИФА с применением наборов

«Вектор Бест» (г. Новосибирск) согласно инструкций к ним. Определение концентрации лактоферрина проводили на тест системах Лактоферин-стрип производства ЗАО «Вектор-Бест» согласно инструкции производителя. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на фотометре Stat Fax 303+.

С целью иммуномодуляции и регулирования/снижения уровня профибротических цитокинов больным на фоне базисной терапии проводилась аутоцитокиноterapia. Больному трехкратного (через день) вводили подкожно в 5-7 точек в плечо 1,5-3 мл (0,3-0,4 мл в каждую точку) аутоцитокинов, полученных каскадной стимуляцией. Аутоцитокины готовят следующим образом. У больного берут 10-20 мл венозной крови, из которой выделяют мононуклеары и культивируют их *in vitro* при температуре 37° С в течение 3-х часов в присутствии митогена ФГА (10 мкг /мл среды) и вакцины БЦЖ. Центрифугированием отделяют мононуклеарные клетки, 2 раза отмывают средой 199, к осадку добавляют физиологический раствор и продолжают культивирование 18-20 часов. После чего центрифугируют и надосадок, содержащий аутоцитокины, стандартизируют по белку, стерилизуют, после чего аутоцитокины готовы для подкожного введения.

## 2.7. Биохимические методы исследования

В крови содержание общих липидов, триацилглицеринов (ТГ), гамаглутамилтрансферазы (ГГТ), Са, Си, исследовали, используя наборы биотеста "Lachema" (Чехия), активность фермента  $\alpha$ -амилазы - набор фирмы Агат-БИОКОНТ (Россия), СРБ - набор «Антипротеин» (Россия), общее содержание холестерина (ХС) - по методу Илька [81],  $\beta$ -липопротеинов ( $\beta$ -ЛП) - по Бурштейн и Самаю [81], х-липопротеинов (х-ЛП) - по Wehr [81], ЖК - по Фрошу [68], содержание гексозаминов (ГА) по Римингтону [5], оксипролина белковосвязанного (ОП<sub>бсв</sub>) - по Осадчуку [116], молекулы средней массы (МСМ) - по Николайчуку В. В. [110].

В дуоденальном содержимом, пунктате кист и в содержании протоков поджелудочной железы определяли активность ферментов  $\alpha$ -амилазы, липазы, трипсина, содержание ГА и уровень бикарбонатов. При стимуляции внешнесекреторной функции ПЖ с оценкой ферментов дуоденального содержимого использовали методику Губергриц Н.Б и соавт. [34]. Оценку изучаемых показателей давали соответственно их изменений минимальной и максимальной границы физиологической нормы.

В сыворотке крови активность фермента  $\alpha$ -амилазы определяли с помощью набора фирмы «Агат», активность трипсина - с помощью метода Эрлангера в модификации Шатерникова [29], активность липазы - по А.С. Логинову [89], активность фосфолипазы А - по модифицированному методу С.А. Тужилина, А.И. Салуенки [147], липазы в содержимом протоков - по Титцу [29], содержание ГНб с помощью набора фирмы «Lachema», содержание ГА по Римингтону.

Состояние системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитах и уровню промежуточных продуктов ПОЛ [102, 109, 113, 116, 136]. МДА определяли по интенсивности окраски триметилового комплекса, который образуется в кислой среде при реагировании МДА с 2-тиобарбитуровой кислотой. Содержание промежуточных продуктов ПОЛ определяли по поглощению экстрагированными липидами монохроматического светового потока в ультрафиолетовой области спектра с распределением регистрации липидного экстракта крови в гептановой и изопропанольных фракциях [136].

Состояние системы антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) [131] и каталазы [113] в гемолизате эритроцитов. В плазме крови измеряли содержание церулоплазмина (ЦП) [68]. Активность СОД измеряли по методу, в основе которого положено свойство адреналина в аутоокислении и использовании его для измерения активности СОД [109, 131]. Активность ЦП определяли по модифицированному методу W. Revin, принцип которого базируется на окислении р-фенилендиамина при участии ЦП. Для оценки показателей системы ПОЛ-АОЗ исследования были проведены в

контрольной группе, которую составили 20 практически здоровых лиц. Для оценки равновесия в системе ПОЛ-АОЗ использован коэффициент соотношения ЦП/МДА\*100, который у здоровых лиц составляет  $(1,71 \pm 0,11)$ . Параметры показателей системы ПОЛ-АОЗ, определенные у здоровых лиц, были критерием их оценки у больных.

## 2.8. Микробиологические методы исследования

Микробиологические исследования желудочного сока проведены у 32 пациентов и содержимого протоков поджелудочной железы - у 21.

Микробиологическое исследование желудочного сока и содержания панкреатического протока проводили по схеме: 1) микроскопия патологического материала, 2) посев материала на дифференциально-диагностические питательные среды для выделения микроорганизмов, 3) изучение культуральных и биохимических свойств выделенных микроорганизмов (идентификация до вида).

Исследование желудочного сока и содержимого панкреатического протока проводили по методу Голда (метод секторных посевов). Суть метода: бактериологической петлей диаметром 3 мм проводили посев на первый сектор (А) чашки Петри (30-40 штрихов), после этого петлю прокаливали и проводили следующий посев с первого сектора во второй (4 штриха), аналогично засекали третий и четвертый секторы. Чашки с посевами инкубировали при  $37^{\circ}\text{C}$  18-24 часа в термостате (при отсутствии роста, срок инкубации удлиняли до 5 суток), после чего подсчитывали количество колоний в каждом секторе и согласно таблице 2.3 определяли количество бактерий в 1 мл исследованной жидкости, выражая их в  $\lg$  КОЕ /мг (КОЕ - колониеобразующих единиц). Метод секторных посевов позволяет не только определить степень бактериемии, но и выделить возбудителя в чистой культуре.

Дальнейшую идентификацию выделенных культур (применение целого ряда тестов для определения биохимических свойств микроорганизмов)

проводили на основании Приказа № 535 МЗ СССР "Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений" [12].

Таблица 2.3 – Определение степени бактериемии по количеству выделенных колоний

| Сектор А  | Количество колоний в секторе |         |               | Количество бактерий в 1 мл |
|-----------|------------------------------|---------|---------------|----------------------------|
|           | I                            | II      | III           |                            |
| 1 – 6     | -                            | -       | -             | Меньше 1000                |
| 8 – 20    | -                            | -       | -             | 3000                       |
| 20 – 30   | -                            | -       | -             | 5000                       |
| 30 – 60   | -                            | -       | -             | 10000                      |
| 70 – 80   | -                            | -       | -             | 50000                      |
| 100 – 150 | 5 – 10                       | -       | -             | 100000                     |
| не подсч. | 20 – 30                      | -       | -             | 500000                     |
| — ~ —     | 40 – 60                      | -       | -             | 1 млн.                     |
| — ~ —     | 100 – 140                    | 10 – 20 | -             | 5 млн.                     |
| — ~ —     | не подсч.                    | 30 – 40 | -             | 10 млн.                    |
| — ~ —     | — ~ —                        | 60 – 80 | един. колонии | 100 млн.                   |

## 2.9. Оценка качества жизни больных

У пациентов с ХП до и после лечения для оценки КЖ проводили опрос с помощью общей формы Medical Outcomes Study Short Form (MOS SF-36), которая разработана J.E.Ware и соавт. (1992 г.) [421]. Нами применялась российская версия опросника SF-36, которая была разработана исследователями «международного Центра исследования качества жизни» (МЦИКЖ., г. Санкт-Петербург) и была усовершенствована по формату и процедуре шкалирования

[112]. Опросник SF-36 включает 36 вопросов, отражающих в баллах 8 шкал здоровья (табл. 2.4).

Таблица 2.4 – Определение концепции здоровья при использовании опросника SF-36

| Шкала   | Число пунктов | Определение   |
|---|---------------|---|
| PF (Physical Functioning).<br>ФФ (Физическое<br>Функционирование) | 10            | Способность человека выполнять физическую нагрузку в течение суток                        |
| RP (Role Physical).<br>РФФ (Ролевое<br>Функционирование)          | 4             | Физическая способность человека выполнять свою профессиональную работу или работу по дому |
| GH (General Health).<br>ОЗ (Общее Здоровье)                       | 5             | Субъективная оценка общего состояния здоровья   |
| VT (Vitality).<br>ЖЗ (Жизнеспособность)                           | 4             | Субъективная оценка настроения, энергичности, жизненных сил                               |
| BP (Bodily pain)<br>Б (Боль)                                      | 2             | Интенсивность боли  |
| SF (Social Functioning).<br>СФ (Социальное<br>Функционирование)   | 2             | Эмоциональная и физическая способность общаться с другими                                 |
| RE (Role Emotional).<br>РЭФ (Эмоциональная Роль)                  | 3             | Эмоциональная способность человека заниматься профессиональной работой или работой дома   |
| MH (Mental Health).<br>ПЗ (Психическое Здоровье)                  | 5             | Субъективная оценка эмоционального состояния  |

Опросник SF-36 обеспечивает количественное определение КЖ по указанным шкалам. При этом показатели колеблются от 0 до 100 баллов. Чем выше значение показателя, тем лучше оценка по выбранной шкале [112, 358, 410].

Кроме того, для оценки эффективности лечения дополнительно применяли разработанный нами опросник (табл. 2.5)

Для определения качества жизни (КЖ) у больных ХП обследовано 72 пациента с помощью общего опросника SF-36 (Short Form Survey - 36). Из всех пациентов 13 (18,1%) были женщины и 59 (81,9%) - мужчины. Средний возраст пациентов -  $(45,9 \pm 1,9)$  лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Таблица 2.5 – Опросник, разработанный для определения эффективности лечения больных ХП

| Показатель                        | До лечения  | После лечения   |
|-----------------------------------|---|---|
| 1                                 | 2   | 3   |
| 1. Боль в верхней половине живота | <p>Не было боли</p> <p>Была → {<br/> а) незначительная<br/> б) умеренная<br/> в) выраженная</p> | <p>Нет боли</p> <p>Есть → {<br/> а) незначительная<br/> б) умеренная<br/> в) выраженная</p> |
| 2. Вздутие живота                 | <p>Не было</p> <p>Было → {<br/> а) незначительное<br/> б) умеренное<br/> в) выраженное</p>      | <p>Нет</p> <p>Есть → {<br/> а) незначительное<br/> б) умеренное<br/> в) выраженное</p>      |
| 3. Урчание в животе               | <p>Не было</p> <p>Было → {<br/> а) незначительное<br/> б) умеренное<br/> в) выраженное</p>      | <p>Нет</p> <p>Есть → {<br/> а) незначительное<br/> б) умеренное<br/> в) выраженное</p>      |

Продолж. табл. 2.5

| 1   | 2  | 3  |
|---|--|--|
| <p>4. другие жалобы (обусловленные хроническим панкреатитом), если были. Если не было, перейдите к следующему пункту.</p> | <p>Конкретизируйте _____</p> <p>Охарактеризуйте их в целом как:</p> <p>а) незначительные</p> <p>б) умеренные</p> <p>в) значительные</p>  | <p>Конкретизируйте _____</p> <p>Охарактеризуйте их в целом как:</p> <p>а) незначительные</p> <p>б) умеренные</p> <p>в) значительные</p>  |
| <p>5. Оцените насколько Ваши жалобы, связанные с хроническим панкреатитом, нарушают (мешают) Ваш обычный образ жизни</p>  | <p>Не было жалоб _____</p> <p>Были жалобы и проявления хронического панкреатита (охарактеризуйте их выраженность)</p> <p><input type="checkbox"/> не выражены и можно на них не обращать внимания</p> <p><input type="checkbox"/> незначительно нарушают активность в течение дня</p> <p><input type="checkbox"/> умеренно нарушают активность в течение дня</p> <p><input type="checkbox"/> значительно нарушают активность в течение дня</p> | <p>Нет жалоб _____</p> <p>Есть жалобы и проявления хронического панкреатита (охарактеризуйте их выраженность)</p> <p><input type="checkbox"/> не выражены и можно на них не обращать внимания</p> <p><input type="checkbox"/> незначительно нарушают активность в течение дня</p> <p><input type="checkbox"/> умеренно нарушают активность в течение дня</p> <p><input type="checkbox"/> значительно нарушают активность в течение дня</p> |

Продолж. табл. 2.5

| 1  | 2   | 3   |
|--|---|---|
| <p>6. Как Вы эмоционально воспринимаете свою болезнь - хронический панкреатит?</p> <p>Подчеркните ответ, что наиболее отвечает в колонках до и после лечения</p> | <p>Не беспокоит эмоционально _____</p> <p>Беспокоит эмоционально</p> <p>а) незначительно</p> <p>б) умеренно</p> <p>в) значительно</p> | <p>Не беспокоит эмоционально _____</p> <p>Беспокоит эмоционально</p> <p>а) незначительно</p> <p>б) умеренно</p> <p>в) значительно</p> |
| <p>7. Как хронический панкреатит влияет на качество Вашей жизни?</p>   | <p>Не влияет (= не ухудшает)</p> <p>Ухудшает:</p> <p>а) незначительно</p> <p>б) умеренно</p> <p>в) значительно</p>                    | <p>Не влияет (= не ухудшает)</p> <p>Ухудшает:</p> <p>а) незначительно</p> <p>б) умеренно</p> <p>в) значительно</p>                    |

## 2.10. Методика проведения эксперимента

Учитывая, что изменения в организме больного на ранних этапах развития ХП в условиях клиники проследить невозможно, мы провели экспериментальные исследования. Условия выполнения эксперимента отвечали требованиям Закона Украины № 3447-І от 21.02.06 г. "О защите животных от жестокого обращения" и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей [58].

Для изучения основных патофизиологических, морфологических и биохимических изменений ПЖ при развитии ХП в эксперименте использовали 2 модели ХП на крысах.

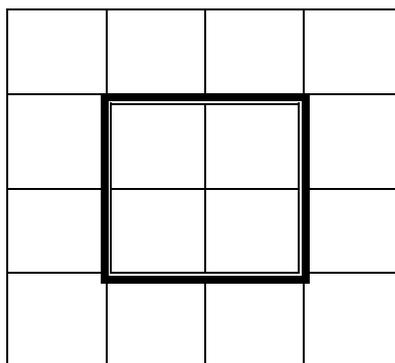
Исследование проведено на 54 лабораторных белых крысах-самцах линии Wistar весом 180-230 г. В 1-й модели ( $n = 12$ ) применялась разработанная нами экспериментальная модель ХП, который развивался в результате блокирования NO-синтазы (Декларационный патент Украины № 61631). Крысам вводили внутривнутрибрюшинно NG-нитро-L-аргинин (L-NNA) - блокатор NO-синтазы (NOs), производства "Sigma-Aldrich" (USA) в дозе 40 мг/кг в течение 6-ти ( $n = 6$ ) и 12-ти ( $n = 6$ ) суток. Раствор готовили непосредственно перед экспериментом (согласно рекомендациям производителя препаратов) и вводили животным внутривнутрибрюшинно в 9-10 часов утра. Контрольную группу ( $n = 12$ ) составили крысы, которым внутривнутрибрюшинно вводили 0,9% раствор NaCl в течение 6, 12 суток. Крыс выводили из эксперимента на 6 и 12 сутки.

Во 2-й модели ХП ( $n = 18$ ) под наркозом кетамин гидрохлорид 110 мг/кг, введенного внутримышечно, проводили лапаротомию и перевязку панкреатического протока лигатурой "Prolene" 6/0, которая не рассасывается (длительная окклюзия панкреатического протока) в течение 6-ти ( $n = 6$ ), 15-ти ( $n = 6$ ) и 30-ти ( $n = 6$ ) суток. Крысам контрольной группы ( $n = 12$ ) под наркозом кетамин гидрохлорид 110 мг/кг выполняли лапаротомию, кратковременную окклюзию панкреатического протока лигированием (10 с) и ушивание раны

передней брюшной стенки. Крыс выводили из эксперимента на 6 ( $n = 6$ ), 15 ( $n = 6$ ) и 30 ( $n = 6$ ) сутки после оперативного вмешательства.

Для изучения индивидуально-типологических особенностей поведения крыс, характеризующих индивидуальную устойчивость к эмоциональным стрессам, проводили тестирование в открытом поле по известной методике Буреш [20]. Согласно методике «открытое поле», крысу помещают в освещенную камеру и учитывают дефекации, уринации, величину двигательной и ориентировочно-исследовательской активности в течение 5 минут.

Открытое поле – большая прямоугольная камера размерами  $60 \times 60$  см с пластмассовыми стенками высотой 35 см. Полom служит лист белого пластика, на который черной краской нанесена решетка, делящая поле на 16 ( $4 \times 4$ ) равных квадратов (рис. 2.3). В середине каждого квадрата расположена норка (диаметром 4 см) для исследования ориентировочно-исследовательской активности. Поле освещали 4-ламповым рефрактором, который располагали на расстоянии 70 см над центром пола. Внешними называют 12 квадратов, прилегающих к стенкам поля. Внутренними считаются 4 квадрата, которые не прилегают к стенкам.



Примечание. Жирная линия отделяет внутреннее поле от внешнего.

Рисунок 2.3 – Схема открытого поля

Крыс помещают в угол камеры и наблюдают за их поведением в течение 5 мин., фиксируя поведенческие акты ежеминутно. Как только животное ступает на

новый квадрат обеими передними лапами, это регистрируется. Сечения экспериментальными животными внешних и внутренних квадратов регистрируются отдельно. Сравнение групп проводили по проценту изменения показателя относительно контроля (дельта -  $\Delta\%$ ).

С учетом выраженного оксидативного стресса, который развивается в организме больного ХП при воздействии токсических факторов на ПЖ и является одной из причин развития и прогрессирования фиброза паренхимы железы, проведено экспериментальное исследование по изучению лечебного действия глутаргина на состояние системы ПОЛ-АОЗ и метаболизма коллагена. Исследование проведено на 21 лабораторных белых крысах-самцах линии Wistar весом 180-230 г, которые были случайным образом разделены на контрольную и две исследовательские группы, которым моделировали ХП (Пат. № 61631 Украина, МПК G09B №23 / 00). Крысам I группы (n = 7) вводили внутривентриально NG-нитро-L-аргинин (L-NNA), блокатор NO-синтазы (NOs), производства "Sigma-Aldrich" (USA) в течение 12-ти суток в дозе 40 мг/кг, крысам II группы (n = 7) - перед 12-дневным введением L-NNA в дозе 40 мг/кг предварительно за 20 мин. внутривентриально вводили препарат «глутаргин» 20 мг/кг. Контрольную группу (n = 7) составили крысы, которым внутривентриально вводили 0,9% раствор NaCl. Крыс выводили из эксперимента на 45 сутки.

Вывод животных из эксперимента осуществляли посредством введения летальной дозы кетамина гидрохлорида. Исследования проводились, соблюдая нормативы Конвенции по биоэтике Совета Европы 1997, Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, общих этических принципов экспериментов на животных, принятых Первым национальным конгрессом Украины по биоэтике (2001г.), других международных соглашений и национального законодательства в этой области. После вывода животных из эксперимента проводили забор крови для определения концентрации ОП<sub>бсв</sub>, МДА, глюкозы, нитритов/нитратов, активности  $\alpha$ -амилазы, липазы и трипсина в сыворотке крови. Ткань ПЖ крыс использовали для гистологического исследования.

## 2.11. Статистические методы анализа полученных результатов

Выходные данные с целью оптимизации математической обработки вводились в базу данных, построенную с помощью электронных таблиц Microsoft Excel под управлением оболочки Windows XP. Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась методами вариационной статистики [23], реализованными стандартным пакетом прикладных программ Statistica for Windows 6.0. Для описания данных наиболее часто использовались: среднее арифметическое выборки ( $M$ ), стандартная ошибка среднего ( $m$ ), абсолютное и относительное количество исследованных. Сравнение двух средних проводили с помощью параметрических и непараметрических критериев в зависимости от распределения данных. Соответствие вида распределения признаков закону нормального распределения проверяли с помощью метода Шапито-Уилка. Для сравнения распределения долей переменных использовали  $\chi^2$ -тест. Сравнение показателей более двух групп осуществляли с помощью метода ANOVA. Различия средних считались достоверными при достигнутом уровне значимости ( $p$ ) ниже 0,05. Для определения степени взаимосвязи между двумя показателями был проведен корреляционный анализ с определением достоверных ( $p < 0,05$ ) коэффициентов корреляции Пирсона или ранговых коэффициентов корреляции Спирмена -  $r$ . Расчет влияния факторов и оценка роли каждого из них в изменении величины результативного показателя проведены с помощью детерминированного факторного анализа [5, 9, 23, 57].

## ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ  
С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

## 3.1. Клиническая характеристика больных

Клиническая картина у больных определялась патоморфологическими и функциональными изменениями ПЖ, осложнениями как со стороны ПЖ, так и соседних органов. У больных выявляли следующие синдромы: болевой, мальдигестии, мальабсорбции, механической желтухи, а также сахарный диабет, хроническую дуоденальную непроходимость, сегментарную портальную гипертензию.

Болевой синдром был характерен почти для всех больных (94,3%), но характер и интенсивность его были разными: от периодической боли (51,0%) до постоянной (43,3%) и от тупой, ноющей к приступообразной, острой (табл. 3.1).

Таблица 3.1 – Характеристика болевого синдрома по группам

| Боль                                     | Группа   |      |           |      |            |      |         |      |
|--|----------|------|-----------|------|------------|------|---------|------|
|  | I (n=26) |      | II (n=56) |      | III (n=78) |      | IV (50) |      |
|  | n        | %    | n         | %    | n          | %    | n       | %    |
| 1  | 2        | 3    | 4         | 5    | 6          | 7    | 8       | 9    |
| отсутствует                              | 0        | 0    | 4         | 7,2  | 4          | 5,1  | 4       | 8,0  |
| постоянная                               | 11       | 42,3 | 27        | 48,2 | 30         | 38,5 | 23      | 46,0 |
| периодическая                            | 15       | 57,7 | 25        | 44,6 | 44         | 56,4 | 23      | 46,0 |
| тупая (незначительная)                   | 3        | 11,5 | 16        | 28,6 | 20         | 25,6 | 12      | 24,0 |
| ноющая (умеренная)                       | 9        | 34,6 | 16        | 28,6 | 23         | 29,5 | 15      | 30,0 |
| острая (выраженная),<br>приступообразная | 14       | 53,9 | 20        | 35,7 | 31         | 39,4 | 19      | 38,0 |

Продолж. табл. 3.1

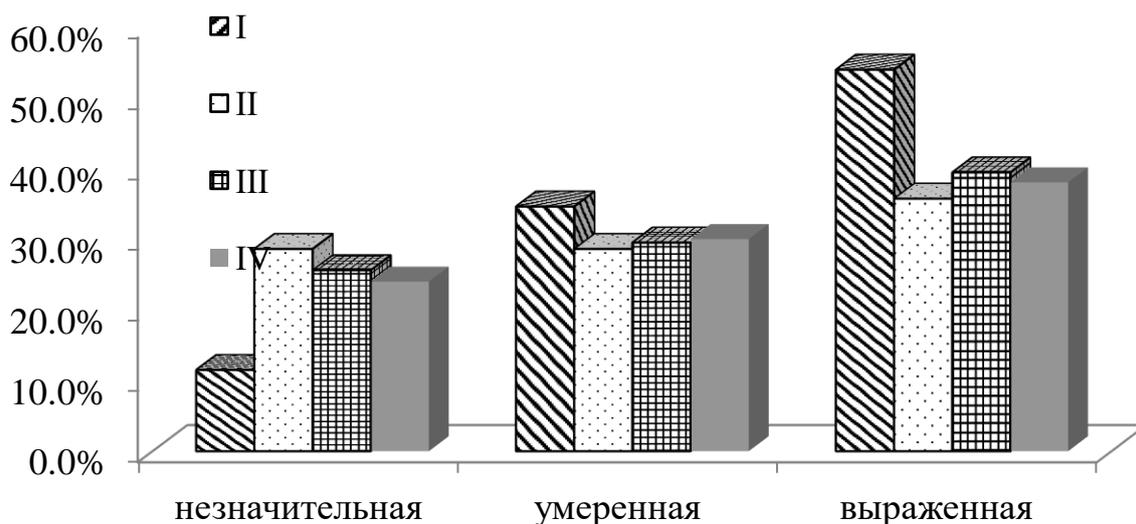
| 1  | 2  | 3    | 4  | 5    | 6  | 7    | 8  | 9     |
|--|----|------|----|------|----|------|----|-------|
| Усиление боли связано с                    |    |      |    |      |    |      |    |       |
| приемом пищи и с нарушением режима питания | 20 | 76,9 | 29 | 51,8 | 38 | 48,7 | 22 | 44,0* |
| физической нагрузкой                       | 8  | 30,8 | 12 | 21,4 | 15 | 19,2 | 10 | 20,0  |
| со стрессом                                | 2  | 7,7  | 0  | 0    | 2  | 2,6  | 0  | 0     |
| без причины                                | 6  | 23,1 | 16 | 28,6 | 21 | 26,9 | 16 | 32,0  |

Примечание. \* –  $\chi^2=6,23$ ,  $p=0,013$  – достоверность различий с I группой.

У 54,3% больных боль была тупая, ноющая, у 40,0% - возникала внезапно, быстро нарастала, становясь интенсивной. Боль чаще возникала через 30-40 минут после приема пищи, особенно алкоголя или жирной, жареной, острой пищи (50,4%), в 20,4% возникновение боли связано с физической нагрузкой, примерно в 1,3% случаев боль усиливалась в связи со стрессом, а 28,0% пациентов связи с пищей или другими факторами не заметили. Боль усиливалась в положении лежа на спине (38,1%), ослабевала в положении сидя при небольшом наклоне вперед (24,0%).

Выраженность болевого синдрома по группам отражена на рис. 3.1. Интенсивная боль определялась почти у половины всех больных. Анализ характера боли по группам показал, что наиболее интенсивной боль была у больных I группы (с обструктивным панкреатитом) ( $p > 0,05$ ), что связано с повышением давления в протоках за счет препятствия оттоку панкреатического сока, продукция которого стимулируется приемом пищи.

Хотя достоверных различий по показателю интенсивности боли по группам не установлено, однако в первой группе частота ее обнаружения была выше, по сравнению с II, III и IV группы - в 1,5, 1,4 и 1,4 раза, соответственно.



Примечание. \* -  $p < 0,05$  – достоверность различий между группами

Рисунок 3.1 – Интенсивность болевого синдрома по группам

У большинства пациентов (75,8%) боль локализовалась в эпигастрии и у значительного количества больных наблюдалось одновременное сочетание боли в эпигастрии и правом или левом подреберье (47,0%, 54,0% соответственно) (табл. 3.2).

У части больных отмечалась иррадиация боли - по всему животу (14,1%) и по типу "левого полупояса" или "полного пояса" (10,6%). Больные отмечали, что выраженность болевого синдрома уменьшалась после голодания, прикладывания холода на проекцию ПЖ, при применении анальгетиков и спазмолитиков, после приема ферментных препаратов.

Наряду с болевым синдромом почти у всех исследуемых пациентов имели место различные диспепсические проявления, среди которых на первый план выступала тошнота (61,4%). Ее отмечали достоверно чаще больные III группы - 80,8%, по сравнению с I (50,0%  $\chi^2 = 7,89$ ,  $p = 0,005$ ), II (48,2%  $\chi^2 = 14,22$ ,  $p = 0,0002$ ) и IV (52,0%  $\chi^2 = 10,58$ ,  $p = 0,001$ ) (рис. 3.2).

Почти постоянно тошнота наблюдалась у небольшого количества пациентов (17,9% - III, 15,4% - I, 12,5% - II и 8,0% - IV групп), другие больные жаловались на периодическую тошноту, которая чаще беспокоила утром и после обеда.

Таблица 3.2 – Локализация боли у больных хроническим панкреатитом

| Область локализации боли | I (n=26) |      | II (n=56) |      | III (n=78) |      | IV (n=50) |       |
|--------------------------|----------|------|-----------|------|------------|------|-----------|-------|
|                          | n        | %    | n         | %    | n          | %    | n         | %     |
| эпигастрий               | 16       | 61,5 | 41        | 73,2 | 59         | 75,6 | 34        | 68,0  |
| правое подреберье        | 13       | 50,0 | 29        | 51,8 | 39         | 50,0 | 12        | 24,0* |
| левое подреберье         | 15       | 57,7 | 31        | 55,4 | 32         | 41,0 | 29        | 58,0  |
| по всему животу          | 5        | 19,2 | 9         | 16,1 | 9          | 11,5 | 5         | 10,0  |
| опоясывающая             | 3        | 11,5 | 5         | 8,9  | 9          | 11,5 | 4         | 8,0   |

Примечание. \* - достоверность различий с I ( $\chi^2 = 4,12$ ,  $p = 0,04$ ), II ( $\chi^2 = 7,47$ ,  $p = 0,006$ ) и III группой ( $\chi^2 = 7,5$ ,  $p = 0,006$ ).

Также характерным для больных всех групп было снижение или отсутствие аппетита (75,2%), наиболее выражено было у больных I (76,9%) и II (67,9%) групп, тогда как у больных III и IV групп частота этой жалобы ниже (57,7% и 36,0%, соответственно). Изжога имела место в 30,4% случаях, отрыжка - в 26,8% (воздухом - 17,6%, пищей - 9,2%), на привкус горечи во рту указывали 22,4% больных. Часто больные жаловались на рвоту (20,5%), особенно после еды, когда отмечали выраженную тяжесть в желудке («желудок стоит»).

Для больных характерны были жалобы, которые являются проявлением внешнесекреторной недостаточности и обусловлены мальабсорбцией и мальдигестией. Больные жаловались на вздутие и урчание в животе (40,0%

больных), увеличение частоты стула (36,7%), запоры (10,5%), чередование кашицеобразного стула и запоров (4,3%), уменьшение массы тела в последние 3 года в 40,5% случаев. Другие исследованные симптомы у обследованных больных встречались реже. Частота их наблюдения показана на рис. 3.2.

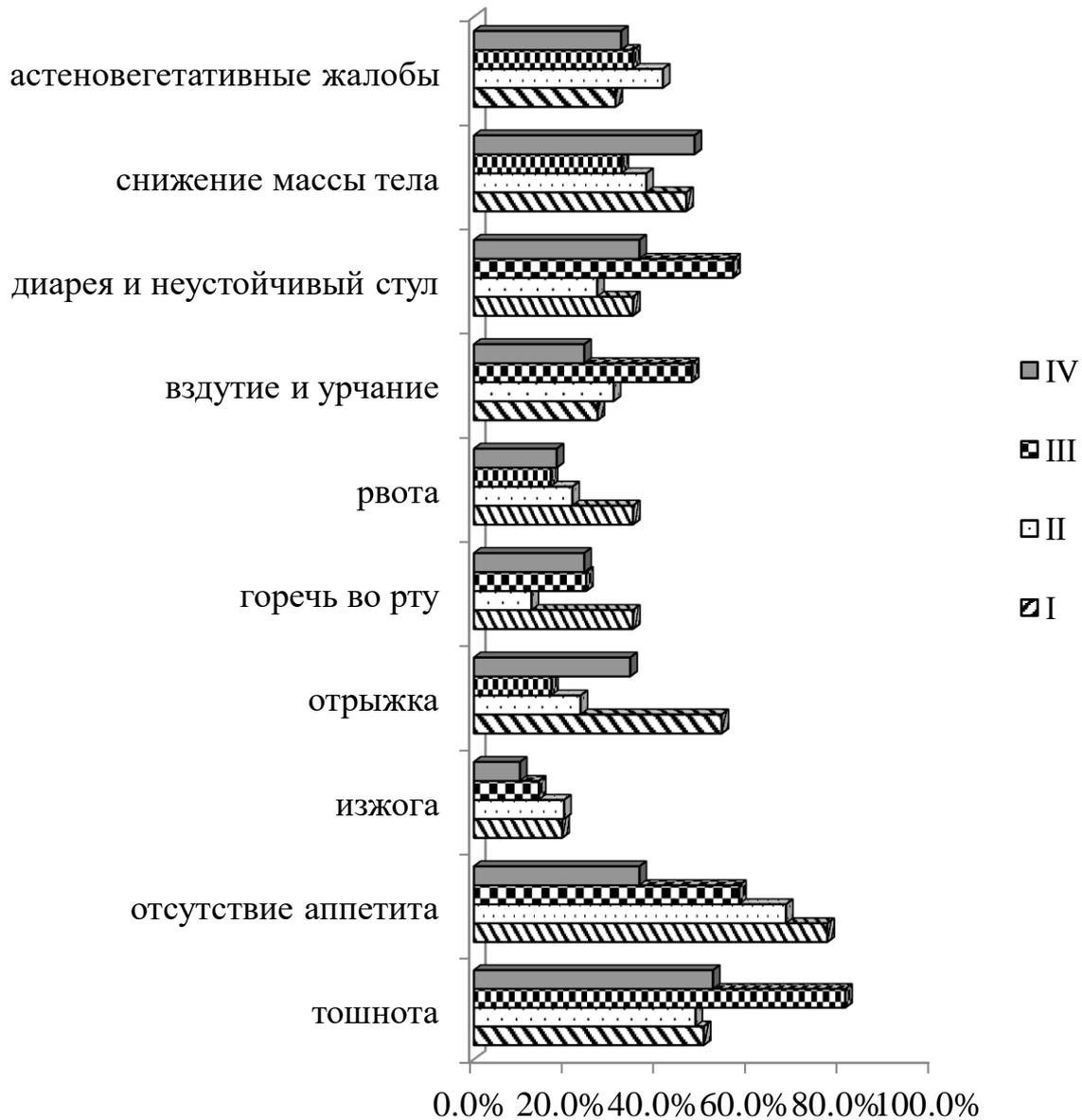


Рисунок 3.2 – Частота диспепсических расстройств у обследованных больных

Как видно из рис. 3.2, чаще всего наблюдались тошнота, снижение и отсутствие аппетита, снижение массы тела, вздутие и урчание в животе. Однако,

больные I группы чаще, чем II, III и IV, жаловались на отрыжку (в 2,3 ( $\chi^2 = 6,22$ ,  $p = 0,013$ ), 3,2 ( $\chi^2 = 4,18$ ,  $p = 0,041$ ) и 1,6 раза, соответственно), отсутствие аппетита (в 1,1, 1, 3 и 2,1 ( $\chi^2 = 9,52$ ,  $p = 0,002$ ) раза соответственно), рвоту (в 1,6, 2,1 и 1,9 раза, соответственно) и горечь во рту (в 2,8 ( $\chi^2 = 4,21$ ,  $p = 0,040$ ), 1,4 и 1,4 раза соответственно). В III группе чаще, чем в I, II и IV наблюдали такие симптомы как тошноту (в 1,6, 1,7 и 1,6 раза, соответственно) ( $p < 0,05$ ), метеоризм (в 1,8, 1,6 и 2,0 раза, соответственно) ( $p < 0,05$ ) и увеличение частоты стула в 1,6, 2,1 и 1,6 раз соответственно) ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты подтверждают данные о более выраженной диспепсической симптоматике в клинической картине больных с гиперферментным ХП. Так, увеличение частоты стула (диарея и неустойчивый стул) наблюдалась чаще у пациентов III группы (56,4%) по сравнению с больными I в 1,6 раз (34,6%,  $\chi^2 = 1,93$ ,  $p = 0,17$ ), II - в 2,1 (26,8%,  $\chi^2 = 10,44$ ,  $p = 0,001$ ) и IV - в 1,6 (36,0%,  $\chi^2 = 4,3$ ,  $p = 0,038$ ) групп ( $p < 0,05$ ).

Для больных с внешнесекреторной недостаточностью также был характерным «большой панкреатический стул» - объемный, зловонный, сероватого цвета с блестящей поверхностью (жирный).

Астеновегетативные жалобы были характерны для 35,7% больных (30,8% больных I группы, 41,1% - II и группы, 34,6% - II и, 32,0% - IV,  $p > 0,05$ ): пациенты отмечали общую слабость, головную боль, утомляемость, снижение работоспособности, раздражительность, потливость, нарушение сна.

При физикальном обследовании установлено, что 40,5% больных отмечали потерю массы тела за последние 3 года (табл. 3.3).

Прогрессивное похудание ухудшило течение заболевания у 85 (40,5%) обследованных больных, при этом, потеря массы тела у больных I и IV групп была более значительной по сравнению с больными II и III групп, что может быть связано с длительным выраженным болевым синдромом после приема пищи вследствие обструкции ГПП у больных I группы и обострения ХП, которое предшествовало образованию псевдокисты у больных IV группы.

Но анализ по ИМТ показал, что в целом в контингенте больных ХП ИМТ был в пределах нормы и составлял ( $22,49 \pm 0,31$ ) кг/м<sup>2</sup>). Больных с сохраненной

массой тела (ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>) было 61,4%. Пациентов с дефицитом массы тела, у которых ИМТ составлял до 18,5 кг/м<sup>2</sup>, было 14,7%, с избытком массы тела (ИМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>) – 18,3%, с ожирением 1-й степени (ИМТ 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>) - 5,1% и 2-й степени (ИМТ 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>) - 0,5%. Количество мужчин в этой группе было выше, чем женщин - 60,9%.

Таблица 3.3 – Характеристика потери массы тела за последние 3 года у обследованных больных

| Снижение массы тела | I (n=26) |      | II (n=56) |                    | III (n=78) |                    | IV (n=50) |      |
|---------------------|----------|------|-----------|--------------------|------------|--------------------|-----------|------|
|                     | n        | %    | n         | %                  | n          | %                  | n         | %    |
| до 10 кг            | 11       | 42,3 | 11        | 19,6* <sup>#</sup> | 17         | 21,8* <sup>#</sup> | 19        | 38,0 |
| 10-15 кг            | 0        | 0    | 4         | 7,1                | 4          | 5,1                | 4         | 8,0  |
| более 15 кг         | 1        | 3,9  | 6         | 10,7               | 4          | 5,1                | 1         | 2,0  |

Примечания:

1. \* -  $p < 0,05$  - достоверность различий по сравнению с I группой;
2. # -  $p < 0,05$  - достоверность различий по сравнению с IV группой

Среди больных ХП пациентов, у которых ИМТ превышал бы 40,0 кг/м<sup>2</sup> (3-я степень ожирения), не было. Среди больных с дефицитом массы тела преобладали мужчины (89,7%). Разница между удельных весомы мужчин с дефицитом массы тела и мужчин среди общего количества достоверна ( $p < 0,05$ ). Среди больных, имевших избыток массы тела или ожирения, 10,6% имели уровень холестерина, выше 5,7 ммоль/л, то есть гиперхолестеринемию и повышенный риск в отношении атеросклероза.

Анализ изменений ИМТ по группам показал, что наибольшая доля больных с пониженной массой тела была в I (25,0%) и II (25,9%) группах по сравнению с III (4,2%,  $p < 0,05$ ) и IV (10,6%,  $p < 0,05$ ), что обусловлено выраженным болевым синдромом (I группа) и длительным течением болезни (II группа) и свидетельствовало о наличии у больных ВНПЖ. В отличие от этого, с

увеличенным весом преобладали больные III группы - 30,5% по сравнению с I и II ( $p < 0,05$ ). Наряду с этим количество больных IV группы с повышенной массой тела составляла 25,5%, что не имело достоверных различий с частотой выявления этого показателя в других группах (рис. 3.3).

При осмотре больных обложенность корня или всего языка наблюдали почти у всех больных. Признаки полигиповитаминоза наблюдались в 13,3% случаях в виде сухости кожи и волос, ломкости ногтей, снижения остроты зрения, кровотечения из десен, а также - боль в костях, что может указывать на нарушение всасывания кальция, которое приводит к остеопорозу. На основании наличия диспепсических расстройств, признаков полигиповитаминоза и потери массы тела ВППЖ заподозрена во всех этих случаях (16,7%).

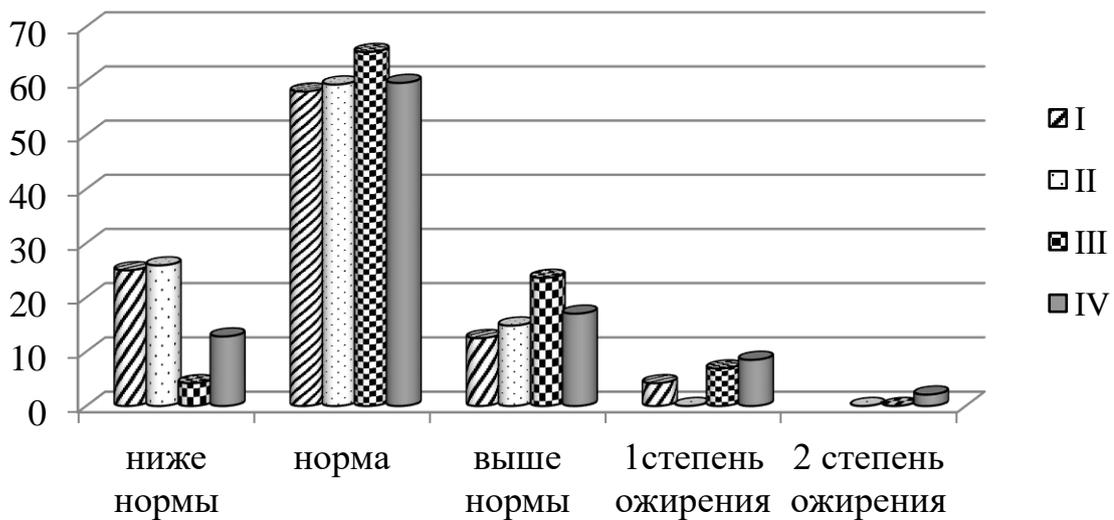


Рисунок 3.3 – Изменения ИМТ в исследованных больных (n = 197)

При пальпации живота болезненность и напряжение мышц передней брюшной стенки выявлены у 86,2% больных, преимущественно умеренно выраженную - 38,1% и выраженную - 37,6% (табл. 3.4).

Анализ показал, что наибольшая интенсивность боли при пальпации характерна для больных I (57,7%) и III (47,5%) групп ( $p < 0,05$ ), а у пациентов II и IV группы преобладала умеренная выраженность боли (48,2% и 48,0%,

соответственно,  $p < 0,05$ ). Глубокая пальпация живота вызвала боль в эпигастрии или левом подреберье у всех пациентов.

Желтушность склер и кожных покровов обнаружена у 8,6% больных, что указывало на наличие синдрома сдавления соседних с ПЖ органов (за счет отека или из-за наличия в ней псевдокисты), а именно - сдавление холедоха, что было подтверждено инструментальными методами исследования.

Таблица 3.4 – Частота и интенсивность боли при пальпации живота

| Боль при пальпации | I (n=26) |      | II (n=56) |        | III (n=78) |      | IV (n=50) |        |
|--------------------|----------|------|-----------|--------|------------|------|-----------|--------|
|                    | n        | %    | n         | %      | n          | %    | n         | %      |
| нет                | 2        | 7,7  | 5         | 8,9    | 12         | 15,4 | 10        | 20,0   |
| слабая             | 2        | 7,7  | 8         | 14,3   | 7          | 9,0  | 5         | 10,0   |
| умеренная          | 7        | 26,9 | 27        | 48,2*  | 22         | 28,2 | 24        | 48,0*  |
| выраженная         | 15       | 57,7 | 16        | 28,6*# | 37         | 47,4 | 11        | 22,0*# |

Примечания:

1. \* -  $p < 0,05$  - достоверность различий по сравнению с I группой;
2. # -  $p < 0,05$  - достоверность различий по сравнению с III группой

При изучении результатов общего анализа крови снижение уровня гемоглобина установлено у 64 (39,8%) больных, почти с одинаковой частотой по группам, а у 15,7% пациентов был отмечен лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, у 24,3% - повышение СОЭ (достоверно более значительно у больных IV группы ( $p < 0,009$ )), у 9,5% - эозинофилия, у 4,3% - лейкопения. При анализе по группам отмечено, что показатели воспаления чаще выявлялись у больных IV группы ( $p < 0,06$ ). Уровень общего белка крови у подавляющего большинства больных был в пределах нормы. Только у 8,1% пациентов II группы отмечено незначительное повышение уровня общего белка, что характерно для длительного течения хронических заболеваний.

При изучении копрограммы у 17,1% больных наблюдался кашицеобразный, блестящий, зловонный, чаще серого цвета стул с избыточным (более 400 г) количеством каловых масс ("панкреатический стул") с остатками непереваренной пищи, иногда с примесью слизи. У больных II группы уровень нейтрального жира ( $p > 0,05$ ) и жирных кислот ( $p < 0,05$ ) был выше аналогичных показателей больных с обструктивной (I группа) и фиброзно-паренхиматозной (III группа) формами ХП. Креаторея чаще наблюдалась у больных I группы ( $p > 0,05$ ).

Была проведена оценка клинического течения ХП у больных по количеству обострений (рецидивов) в течение года. Установлено, что пациентов с ХП легкого течения было 44 (20,95%), средней тяжести - 119 (56,67%), с тяжелым - 47 (22,38%). Количество рецидивов в среднем составляло соответственно  $(0,84 \pm 0,09)$ ,  $(2,23 \pm 0,12)$  и  $(3,6 \pm 1,23)$  в течение года.

Среди сопутствующих заболеваний чаще всего установлена гипертоническая болезнь (18,1%), ишемическая болезнь сердца выявлена у 17,1% больных, хронический гастрит и дуоденит, гепатит установлены с одинаковой частотой - у 11,0% больных, желчнокаменная болезнь, хронический холецистит и механическая желтуха также с одинаковой частотой - у 8,6%, язвенная болезнь желудка и ДПК - у 7,1%, ГЭРБ - 4,8%.

Среди исследуемых пациентов 19,5% имели в анамнезе оперативные вмешательства, из них - 1,9% резекцию желудка по Бильрот II или гастроэнтеростомию, 4,8% - гемиколэктомию, 1,4% - ушивание перфоративной язвы ДПК, 9,5% - операции на желчном пузыре и желчных путях. Признаки хронической дуоденальной непроходимости были у 2,4% больных; сегментарная портальная гипертензия с асцитом и расширением вен пищевода (которые развивались вследствие сдавления портальной вены) у 3,3%; спленомегалия (за счет сдавления, тромбоза селезеночной вены) - у 3,8%. У 5 (2,4%) эндоскопически установлено наличие дивертикулов зоны БДС ДПК.

Анализ частоты сопутствующей патологии по группам показал, что достоверно чаще хронический гастрит, дуоденит и гепатит установлены во II группе больных, механическая желтуха - в I (у трети больных с обструктивным

панкреатитом), гипертоническая болезнь - в III и IV, ишемическая болезнь сердца - в III. По другой патологии достоверных различий не выявлено.

Анализ корреляционных связей в общей группе больных показал, что с увеличением длительности заболевания отмечалось снижение показателей массы тела ( $r = -0,70$ ;  $p = 0,02$ ) и ИМТ ( $r = -0,71$ ;  $p = 0,009$ ). Частота стула увеличивалась при переедании или употреблении жирной пищи ( $r = 0,86$ ;  $p = 0,016$ ). С возрастом, а следовательно и с большей длительностью заболевания, выраженность болевого синдрома уменьшалась, что подтверждала обратная корреляция ( $r = -0,81$ ;  $p = 0,055$ ). Это совпадает с данными литературы, которые свидетельствуют, что с длительным течением прогрессирует функциональная недостаточность ПЖ, а выраженность боли уменьшается [34].

Установлено, что большинство больных, принимавших алкоголь, сочетали это с курением ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,0001$ ), что имело прямую связь с усилением боли ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,047$  и  $r = 0,54$ ;  $p = 0,006$ ), тошнотой ( $r = 0,60$ ,  $p = 0,0001$  и  $r = 0,64$ ,  $p = 0,007$ ), изжогой ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,009$ ), рвотой ( $r = 0,69$ ;  $p = 0,0001$ ), вздутием живота ( $r = 0,63$ ,  $p = 0,0001$  и  $r = 0,55$ ;  $p = 0,001$ ), астеноневротическими жалобами ( $r = 0,69$ ,  $p = 0,0001$ ). Установленоотягчающее влияние сопутствующих хронических заболеваний на течение ХП ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,002$ ).

При междугрупповом анализе в I группе больных выявлены ожидаемая зависимость употребления алкоголя и снижения массы тела ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,002$ ), причем чаще в сочетании с пищевыми нагрузками ( $r = 0,72$ ;  $p = 0,001$ ), стрессом ( $r = 0,50$ ,  $p = 0,004$ ). Усиление боли зависело от употребления алкоголя ( $r = 0,63$ ;  $p = 0,005$ ), пищевых нагрузок ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,007$ ), наличия стрессов ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,017$ ). Иррадиация боли в различные области живота, изжога, астеноневротические проявления имели прямую связь с употреблением алкоголя ( $r = 0,74$ ,  $p = 0,009$ ,  $r = 0,70$ ,  $p = 0,033$ ,  $r = 0,77$ ,  $p = 0,025$ , соответственно), пищевой нагрузкой ( $r = 0,77$ ,  $p = 0,005$ ,  $r = 0,68$ ,  $p = 0,02$ ,  $r = 0,77$ ,  $p = 0,025$ , соответственно) и стрессовыми ситуациями. В I группе не выявлено корреляционной связи показателей употребления алкоголя с табакокурением, что свидетельствует о других этиологических факторах развития обструктивного панкреатита.

Во II группе больных установлены корреляционные связи, подтверждающие негативное влияние алкоголя и курения на течение ХП. Кроме того, установлено, что важное значение для развития ХП в этой группе больных имели перенесенные ранее операции на органах пищеварения ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,008$ ). Показатель употребления алкоголя коррелировал с курением ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,001$ ).

В III группе снижение массы тела больных имело прямую зависимость с употреблением алкоголя ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,018$ ), стрессом ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,009$ ), усилением болевого синдрома ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,003$ ). При пищевых нагрузках отмечали вздутие живота ( $r = 0,80$ ;  $p = 0,029$ ), зуд и жжение ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,022$ ). Астеноневротические проявления болезни нарастали с увеличением длительности течения ХП ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,049$ ). Показатель употребления алкоголя коррелировал с курением ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,001$ ).

В IV группе пациентов корреляционный анализ показал, что важным этиологическим фактором являются пищевые перегрузки ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,03$ ), наличие в анамнезе ЖКБ ( $r = 0,83$ ,  $p = 0,0001$ ), заболевания органов пищеварения у родственников ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,003$ ). В этой группе больных установлен самый высокий уровень корреляции употребления алкоголя с табакокурением ( $r = 0,74$ ,  $p = 0,0001$ ) как самый значительный этиологический фактор.

### 3.2. Факторы риска развития хронического панкреатита

При изучении факторов риска, которые могли бы способствовать развитию заболевания, во внимание были взяты алиментарные факторы, вредные привычки, прием медикаментов, заболевания гастродуоденальной зоны и билиарной системы и наследственность (табл. 3.5).

Анализ этиологических факторов ХП показал, что употребление алкоголя отмечали 57,6% больных, из них большинство (60,3%) указывали на умеренное употребление и злоупотребление алкоголем. Причем в группе больных калькулезным ХП (II группа) количество пациентов, указывающих на умеренное употребление и злоупотребление алкоголем (46,4%) было достоверно выше по

сравнению с III и IV группами (29,5% и 26,0%, соответственно,  $p < 0,05$ ), а относительно I (30,8%) - достоверно не отличалась.

Продолжительность алкогольного анамнеза у больных составила в среднем (19,1 + 1,9) лет (от 5 до 28 лет). Скрининг связи ХП со злоупотреблением алкоголя показал, что FAST (Fast Alcohol Screen Test) был положительным у 42,9% больных II группы, достоверно отличаясь от I (19,2%), III (24,4%), IV (8,0%) групп ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.5 – Характеристика факторов риска патологии поджелудочной железы

| Этиологический фактор                       | Группа   |      |           |      |            |      |           |        |
|---|----------|------|-----------|------|------------|------|-----------|--------|
|   | I (n=26) |      | II (n=56) |      | III (n=78) |      | IV (n=50) |        |
|   | n        | %    | n         | %    | n          | %    | n         | %      |
| острый панкреатит                           | 2        | 7,7  | 6         | 10,7 | 6          | 7,7  | 24        | 48,0*  |
| употребление алкоголя                       | 13       | 50,0 | 39        | 69,6 | 44         | 56,4 | 25        | 50,0#  |
| курение                                     | 11       | 42,3 | 24        | 42,9 | 28         | 35,9 | 15        | 30,0   |
| употребление жирной пищи                    | 4        | 15,4 | 6         | 10,7 | 16         | 20,5 | 6         | 12,0   |
| билиарная патология и патология области ВДС | 8        | 30,1 | 7         | 12,5 | 12         | 15,4 | 9         | 18,0   |
| причина неизвестна (идиопатический ХП)      | 1        | 3,9  | 4         | 7,1  | 6          | 7,7  | 10        | 20,0** |

Примечания:

1. \* -  $p < 0,05$  - достоверная разница по сравнению с I, II и III группами;
2. # -  $p < 0,05$  - достоверная разница по сравнению со II группой;
3. \*\* -  $p < 0,05$  - достоверная разница по сравнению с I группой

При обнаружении ранних стадий алкоголизма или склонности к злоупотреблению алкоголя по анкете CAGE с дополнительным вопросом результат опроса составил (1,94 ± 0,91) балла, что свидетельствует об отсутствии

влечения. При анализе гендерных особенностей установлено, что среди мужчин результат составлял  $(2,95 \pm 0,67)$ , указывая на склонность к злоупотреблению алкоголем или наличие начальных стадий алкоголизма у больных ХП мужчин. Среди женщин положительных ответов не было. Только 18 больных (8,3%) официально признаны алкоголиками и стоят на учете в наркодиспансере. Такие различия в определении роли алкогольного фактора можно объяснить фактором замалчивания пациентами этого фактора.

Курение отмечали 37,1% больных, причем в 89,7% из них в сочетании с употреблением алкоголя. Только у 9,5% больных установлен фактор курения без дополнительного воздействия алкоголя. Достоверных различий частоты курения по группам не выявлено.

Возникновение ХП было связано с острым панкреатитом у 18,1% пациентов, у которых в анамнезе имели место его атаки разной степени выраженности, по поводу чего они лечились в стационарных условиях. Билиарная патология и патология БДС установлена в анамнезе у 17,1% больных, причем достоверных различий частоты ее по группам не выявлено. На «злоупотребление» жирной пищей указывали 15,2% всех пациентов, панкреотоксические препараты были фактором ХП у 2,4% случаев (у пациентов, страдающих гипертонической болезнью и перенесших туберкулез), в 1,4% развитие ХП вызвала тупая травма живота.

О влиянии наследственного фактора у 4,8% больных ХП свидетельствовало наличие у ближайших родственников рака ПЖ. У 14,8% больных в семейном анамнезе установлен ХП у одного родственника, у 6,8% - два и более членов семьи страдали ХП. О влиянии ишемического фактора на развитие ХП свидетельствовали гипертоническая болезнь у 18,1% больных, ишемическая болезнь - у 17,1%. Также у 9,01% больных обнаруживали медикаментозную и пищевую аллергию, аллергические риниты.

Таким образом, наиболее значимыми факторами, по данным анамнестического исследования, являются токсический (алкоголь и курение), наличие в анамнезе острого панкреатита, билиарной патологии и пищевые

нагрузки. Однако эти факторы часто действуют в сочетании, вызывая хроническое поражение ПЖ, приводящее к нарушению функций органа. При этом большее значение в развитии псевдокист ПЖ (IV группа) имел ОП ( $p < 0,05$ ), а в развитии калькулезного панкреатита (II группа) - злоупотребление алкоголем, что совпадает с данными других исследователей [114].

Другие факторы риска (употребление жирной пищи, билиарная патология и патология БДС) отмечены больными разных групп почти с одинаковой частотой.

### 3.3. Исследование секреторной функции желудка больных хроническим панкреатитом

Для анализа показателей, полученных при исследовании секреторной функции желудка, больные были разделены в зависимости от рН желудочного сока. Так, было выделено подгруппу А - 24 больных с сохраненной кислотообразующей функцией желудка (60,0%) и подгруппу Б - 16 пациентов со сниженной (40,0%) (рис. 3.4).

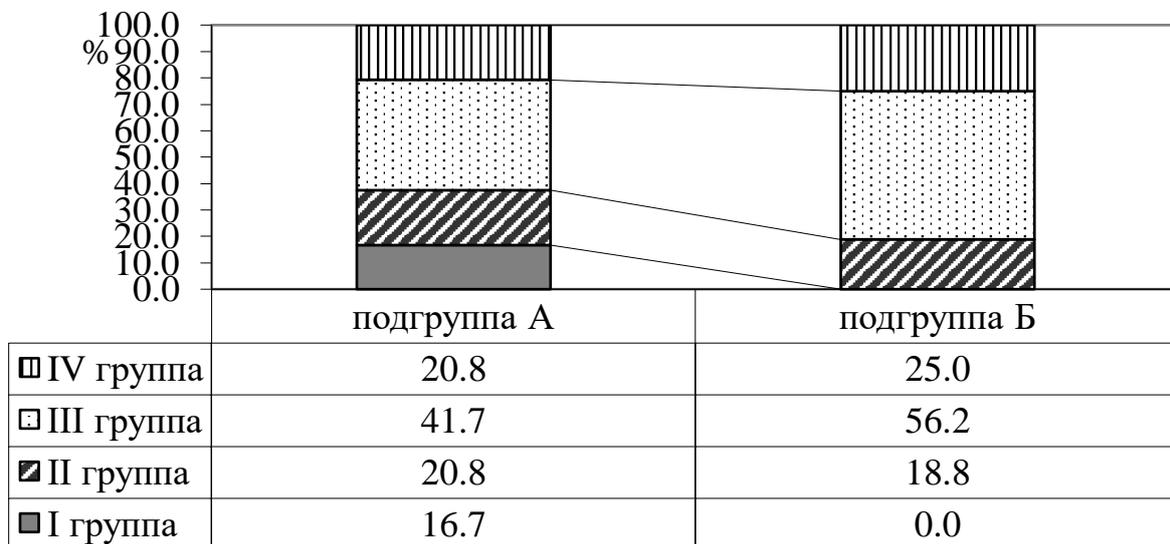


Рисунок 3.4 – Распределение больных различными формами ХП в зависимости от рН желудочного сока

В подгруппе А, в которую входили больные всех форм ХП, о сохраненной кислотообразующей функцией желудка свидетельствовали рН желудочного сока,

который был в диапазоне 0,8-4,7, и темп секреции водородных ионов, который составлял  $(1,47 \pm 1,07)$  ммоль/ч. Часовой объем желудочного сока составлял  $(26,49 \pm 4,81)$  мл / ч, что было ниже показателей группы контроля ( $p < 0,01$ ).

Уровень пепсина у этих больных находился в пределах контрольных значений и составлял  $(0,82 \pm 0,09)$  мг/мл, а уровень гликопротеинов (ГП) в желудочном соке был в 1,8 раза ниже показателей группы контроля и составил  $(0,04 \pm 0,01)$  мг/мл, ( $p < 0,05$ ). Следовательно, у больных этой подгруппы наблюдалась сниженная интенсивность секреторной деятельности с сохраненной активностью париетальных и главных клеток, но с подавлением функции поверхностно-эпителиальных клеток СО желудка.

В подгруппе Б, в которую вошли больные II, III и IV групп, о гипоацидном и анацидном уровне кислотности желудочного сока свидетельствовала рН, которая колебалась в диапазоне 3,68-7,55, а темп секреции водородных ионов был значительно ниже по сравнению с контролем и с показателями подгруппы А и составлял  $(1,53 \pm 1,17) * 10^{-5}$  ммоль/ч. При этом часовой объем желудочного сока был сниженным по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ) и с подгруппой А ( $p > 0,05$ ) и составлял  $(18,85 \pm 5,38)$  мл/ч. У больных этой группы ниже показателей группы контроля были уровень пепсина (в 12,4 раза), который составил  $(0,05 \pm 0,01)$  мг/мл ( $p < 0,001$ ) и концентрация гликопротеинов (в 3,65 раза), составляла  $(0,02 \pm 0,01)$  мг/мл ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у больных подгруппы Б установлена сниженная кислотообразующая функция желудка, сопровождающаяся функциональной недостаточностью как главных, так и поверхностно-эпителиальных клеток. Анализ по группам показал, что во всех исследованных больных I группы кислотообразующая функция желудка сохранена (табл. 3.6).

Хотя сохраненная функциональная активность париетальных клеток СО желудка определялась у большинства больных II группы (62,5%), половины пациентов III (52,6%) и IV (55,6%) групп, однако у больных I группы наблюдалась гиперацидность, тогда как у больных IV - нормаацидность, уровень рН в I группе был достоверно более кислым, чем в IV ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.5).

Таблица 3.6 – Сохраненная секреторная функция желудка у больных ХП

| Показатель    | Группа                 |                          |                        |                          | Здоровые<br>(n=20) |
|---------------|------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------|
|               | I (n=4)                | II (n=5)                 | III (n=10)             | IV (n=5)                 |                    |
| объем, мл     | 39,45±15,35            | 31,12±11,59 <sup>1</sup> | 20,74±5,0 <sup>1</sup> | 23,0±13,86 <sup>1</sup>  | 71,50±9,20         |
| рН            | 1,64±0,22              | 2,18±0,49                | 1,9±0,3                | 3,26±0,72 <sup>*</sup>   | 2,28±0,29          |
| пепсин, мг/мл | 0,71±0,26              | 0,80±0,25                | 0,98±0,13 <sup>1</sup> | 0,59±0,16 <sup>#</sup>   | 0,62±0,04          |
| ГП, мг/мл     | 0,01±0,01 <sup>1</sup> | 0,05±0,01                | 0,06±0,01              | 0,02±0,001 <sup>#1</sup> | 0,073±0,009        |

Примечания:

1. \* -  $p < 0,05$  - достоверность различий по сравнению с I группой;
2. # -  $p < 0,05$  - достоверность различий по сравнению с III группой
3. <sup>1</sup> -  $p < 0,05$  - достоверность различий по сравнению с контролем

Функция главных клеток, о которой судили по уровню пепсина, была сохранена у больных всех групп и показатель был достоверно ниже у больных IV группы по сравнению с III ( $p < 0,05$ ).

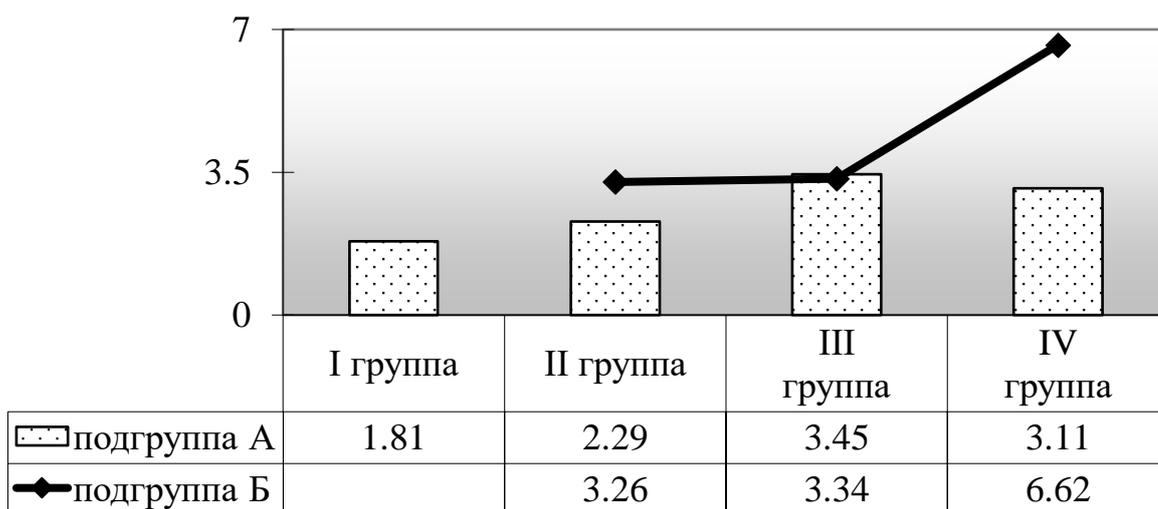


Рисунок 3.5 – Соотношение интенсивности секреции желудочного сока здоровых лиц и у больных хроническим панкреатитом с сохраненной (подгруппа А) и сниженной (подгруппа Б) кислотообразующей функцией СО желудка

Функция поверхностно-эпителиальных клеток, которую характеризует уровень ГП, была сниженной у всех пациентов, что свидетельствует о недостаточной защитной функции СО желудка. В табл. 3.7 представлены показатели желудочной секреции у больных ХП со сниженной секреторной функцией желудка.

Таблица 3.7 – Сниженная секреторная функция у больных ХП

| Показатель   | Группа                   |                         |                         | здоровые<br>n=20 |
|--------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|
|              | II (n=3)                 | III (n=9)               | IV (n=4)                |                  |
| объем, мл    | 21,87±19,32 <sup>1</sup> | 21,39±7,67 <sup>1</sup> | 10,88±3,08 <sup>1</sup> | 71,5±9,20        |
| pH           | 6,77±0,44                | 7,13±0,18               | 6,29±0,25 <sup>#</sup>  |                  |
| пепсин мг/мл | 0,09±0,06                | 0,03±0,01               | 0,06±0,03               | 0,62±0,04        |
| ГП мг/мл     | 0,02±0,001 <sup>1</sup>  | 0,02±0,01 <sup>1</sup>  | 0,03±0,01 <sup>1</sup>  | 0,07±0,009       |

Примечание. \* -  $p < 0,05$  - достоверность различий с III группой

У больных со сниженной кислотообразующей функцией желудка объем желудочного сока был достоверно меньше, по сравнению с пациентами с сохраненной кислотообразующей функцией желудка ( $p < 0,05$ ), но межгрупповых достоверных различий этого показателя не выявлено (рис. 3.6).

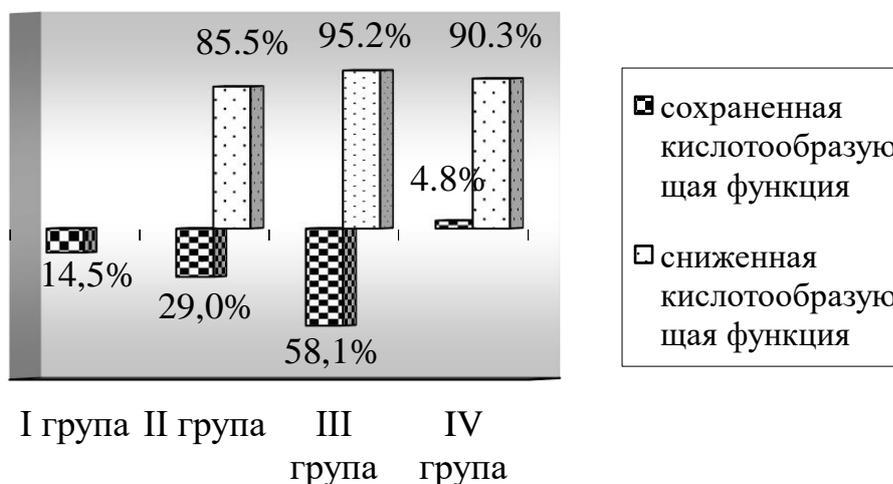


Рисунок 3.6 – Относительные изменения уровня пепсина (по сравнению со здоровыми лицами) у больных хроническим панкреатитом

У больных со сниженной функцией париетальных клеток определена функциональная недостаточность как главных, так и поверхностно-эпителиальных клеток СО желудка. Так, уровень пепсина был значительно сниженным по сравнению с показателями группы здоровых ( $p < 0,05$ ), самым низким его уровень был в III группе больных ( $p > 0,05$ ). По уровню ГП, характеризующих функцию поверхностно-эпителиальных клеток, отмечалась аналогичная зависимость - он был значительно сниженным у больных II, III и IV групп (рис. 3.7). Итак, в I группе у всех больных была сохранена кислотопродуцирующая функция желудка. Во II группе количество больных с сохраненной кислотопродуцирующей функцией желудка было в 1,7 раза больше, чем с угнетенной, в III группе это соотношение было - 1: 1,1, в IV - 1: 1,3. Исходя из полученных данных установлено, что у большинства пациентов с ХП наблюдается сохраненная кислотообразующая и ферментообразующая функции слизистой оболочки желудка.



Рисунок 3.7 – Процент уменьшения уровня гликопротеинов у больных хроническим панкреатитом с сохраненной и сниженной кислотообразующей функцией СО желудка относительно группы здоровых лиц

У больных с кальцифицирующей формой ХП (II группа), фиброзно-инфильтративной формой (III) и ХП, осложненным псевдокистой (IV), наблюдается как сохраненная, так и сниженная кислотообразующая функция слизистой оболочки желудка, тогда как у пациентов с обструктивной формой ХП

(I группа) выявляли только сохраненную кислотообразующую функцию слизистой оболочки желудка и наряду с этим низкий уровень защитной функции слизистой оболочки желудка всех групп больных ХП.

Можно предположить, что у пациентов I группы с обструктивной формой ХП выраженность болевого синдрома может быть обусловлена не только обструкцией протоков поджелудочной железы, но и нарушением тормозных механизмов деятельности желудочной секреции, как на уровне гастродуоденальной зоны, так и на уровне центрального регуляторного звена. Тогда как у большинства пациентов с ХП, осложненным псевдокистой, выявляли сниженную секрецию, что свидетельствует о нарушении секреторной периодической деятельности гастродуоденальной зоны и приводит к нарушению процессов пищеварения.

У больных II группы чаще выявляли больший объема желудочного сока по сравнению с другими группами, как при сохраненной кислотообразующей функции, так и при сниженной. У больных III группы при сохраненной кислотообразующей функции слизистой оболочки желудка наблюдаются более высокие показатели ферментообразующей функции по сравнению с другими группами. В то же время при сниженной кислотообразующей функции слизистой оболочки желудка у пациентов этой группы наблюдается наименьший уровень защитной и ферментообразующей функций по сравнению с показателями пациентов с другими формами ХП этой подгруппы.

Желудочная секреция больных ХП, осложненным псевдокистой (IV группа), характеризуется меньшим уровнем кислотности в подгруппе с сохраненной кислотообразующей функцией слизистой оболочки желудка по сравнению с показателями других больных. А в подгруппе с угнетенной кислотообразующей функцией слизистой оболочки желудка в IV группе наблюдается более кислый уровень рН по сравнению с показателями других больных.

Полученные данные о деятельности секреторных желез желудка при различных формах ХП свидетельствуют о разной степени нарушения нейрогуморальных механизмов регуляции гастродуоденальной зоны. То есть у

больных ХП с сохраненной кислотообразующей функцией нарушены тормозные механизмы регуляции гастродуоденальной зоны, тогда как у пациентов с ХП со сниженной секрецией более выражены нарушения нейрогуморального звена регуляции.

Выявленные нарушения секреторной деятельности желудка у больных ХП влияют на внешнесекреторную деятельность ПЖ: длительная гипер- или гипосекреция желудка могут приводить к развитию ХП или отягощать его течение [133, 167, 176].

### 3.4. Качество жизни больных хроническим панкреатитом

При сравнении показателей КЖ больных ХП с группой здоровых людей установлено, что заболевание ухудшает КЖ больных, воздействуя на все уровни жизнедеятельности: физический, эмоциональный, ролевой, психологический, социальное функционирование (рис. 3.8).

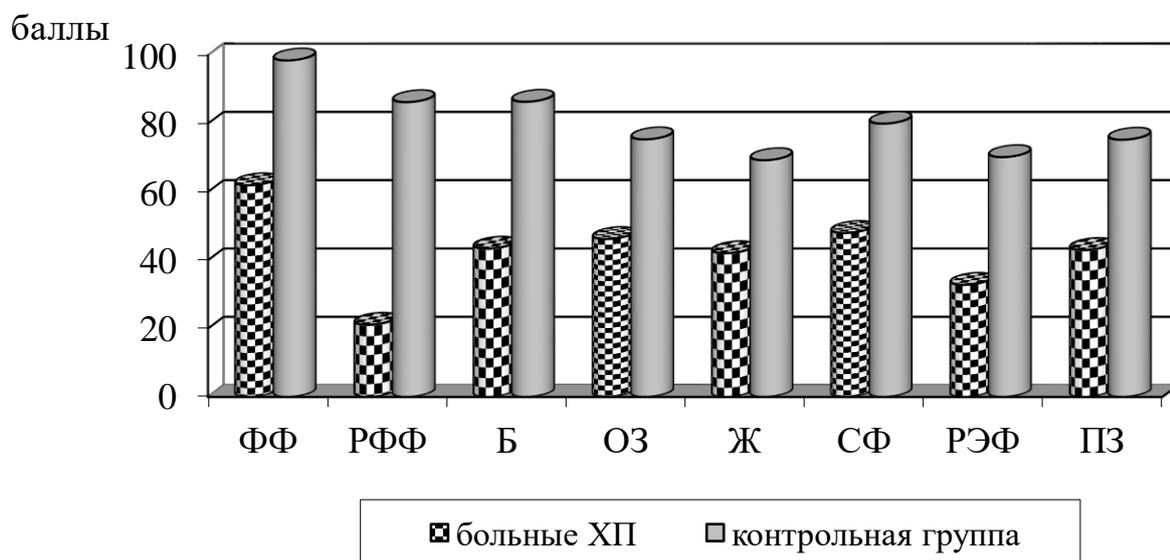


Рисунок 3.8 – Показатели качества жизни больных

Установлено, что физическое функционирование (ФФ) у больных ХП составляло  $(61,97 \pm 2,9)$  балла, что значительно ниже группы здоровых лиц  $(98,5 \pm 1,06)$  балла ( $p < 0,05$ ). Низкие показатели по этой шкале указывают на то, что

физическая активность у пациентов значительно ограничена состоянием их здоровья.

Анализ ролевого физического функционирования (РФФ) показал, что этот показатель равнялся ( $21,15 \pm 4,18$ ) балла, соответственно в контрольной группе - ( $86,3 \pm 12,3$ ) балла ( $p < 0,05$ ). Высшему показателю соответствуют меньшие ограничения в повседневной жизнедеятельности за счет физических проблем.

Фактор физической боли (Б) составил ( $43,43 \pm 3,14$ ) балла у больных ХП, у здоровых - ( $86,4 \pm 7,30$ ) балла ( $p < 0,05$ ) и отражал его влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу дома и за его пределами. Низкие показатели по этой шкале говорят о том, что боль значительно ограничивает активность больных ХП.

Общее состояние своего здоровья (ОЗ) больные ХП оценили ниже, чем практически здоровые: ( $46,23 \pm 2,10$ ) и ( $75,4 \pm 5,90$ ) балла соответственно ( $p < 0,05$ ). Комплексная оценка физического компонента здоровья, который составляют ФФ, РФФ, Б и ОЗ, показала, что он составлял ( $43,20 \pm 8,41$ ) баллов, что достоверно ниже, чем в группе здоровых - ( $86,65 \pm 4,72$ ) балла.

Жизнеспособность (Ж) как субъективная оценка респондентом своего жизненного тонуса (энергия, желание энергичных действий и др.) за последние четыре недели, ощущение себя полным сил и энергии или, наоборот, обессиленный, у больных ХП снижена до ( $42,08 \pm 2,62$ ) баллов ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичным показателем у практически здоровых лиц - ( $69,3 \pm 5,04$ ) балла.

Показатель социального функционирования (СФ), который определяет, в какой мере физическое или эмоциональное состояние ограничивает СФ, общение с друзьями, коллегами по работе, родными, составил ( $48,0 \pm 3,29$ ) балла у больных ХП и ( $80,0 \pm 8,6$ ) балла у здоровых ( $p < 0,05$ ). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния у больных ХП.

Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭФ) это субъективная оценка больным степени ограничения своей будничной

деятельности, обусловленной эмоциональными проблемами. Этот показатель был значительно сниженным у пациентов ХП -  $(32,82 \pm 4,93)$  балла против  $(81,7 \pm 14,8)$  у практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

Снижались также показатели психического здоровья (ПЗ) у больных ХП по сравнению со здоровыми -  $(49,23 \pm 2,81)$  баллов против  $(70,2 \pm 6,3)$  баллов, ( $p < 0,05$ ) соответственно. Низкие показатели говорят о наличии депрессивных, тревожных волнений, психического неблагополучия у больных ХП.

Комплексная оценка психического компонента здоровья, который составляют Ж, СФ, РЭФ, ПЗ, показала, что он значительно ниже по сравнению с группой здоровых -  $(43,03 \pm 3,74)$  против  $(75,3 \pm 3,23)$  баллов ( $p < 0,05$ ).

Анализ в группах больных различными формами ХП показал, что КЖ по физическому компоненту здоровья, который составляют ФФ, РФФ, Б и СЗ, было достоверно ниже во всех группах больных ( $41,2 \pm 11,1$ ,  $41,9 \pm 10,7$ ,  $37,8 \pm 8,0$ ,  $53,5 \pm 6,8$ , баллов, соответственно), чем в группе здоровых ( $86,65 \pm 4,72$ ) ( $p < 0,05$ ) и не имело достоверных различий между группами (табл. 3.8).

Аналогичная ситуация определялась в группах больных и по психическому компоненту здоровья (Ж, СФ, РЭФ ПЗ) - он был значительно ниже по сравнению с группой здоровых ( $43,8 \pm 4,6$ ,  $41,0 \pm 4,3$ ,  $40,5 \pm 1,9$ ,  $52,6 \pm 5,7$ , баллов соответственно) против  $(75,3 \pm 3,23)$  балла ( $p < 0,05$ ) и не имел достоверных различий между группами. Лишь по отдельным показателям (ФФ, РФФ, Б, СФ) установлен более высокий уровень качества жизни у больных IV группы, что объяснялось менее длительным анамнезом заболевания.

Таблица 3.8 – Характеристика КЖ больных ХП по группам (в баллах)

| Показатель | Группа         |                |                |                     |
|------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|
|            | I (n=11)       | II (n=15)      | III (n=27)     | IV (n=19)           |
| 1          | 2              | 3              | 4              | 5                   |
| ФФ         | $67,5 \pm 6,8$ | $65,9 \pm 6,4$ | $53,5 \pm 4,7$ | $71,9 \pm 5,2 \chi$ |
| РФФ        | $13,6 \pm 7,8$ | $15,0 \pm 7,2$ | $15,7 \pm 5,7$ | $39,5 \pm 10,4^*$   |

Продолж. табл. 3.8

| 1   | 2         | 3        | 4        | 5         |
|-----|-----------|----------|----------|-----------|
| Б   | 38,3±5,0  | 37,4±5,9 | 39,5±4,3 | 53,3±5,6# |
| Ж   | 45,9±5,8  | 41,7±4,1 | 36,5±4,2 | 46,8±5,0  |
| СФ  | 51,1±9,5  | 44,2±4,5 | 44,0±4,9 | 68,2±5,8× |
| РЭФ | 30,3±12,3 | 28,9±8,5 | 38,3±7,9 | 42,1±10,2 |
| ПЗ  | 48,0±4,9  | 49,1±4,8 | 43,3±4,9 | 53,3±4,6  |

Примечания:

1.  $\chi$  - достоверность различий показателей IV и III групп ( $p = 0,006$ )
2. \* - достоверность различий показателей IV с I ( $p = 0,028$ ), II ( $p = 0,024$ ), III ( $p = 0,027$ ) группами;
3. # - достоверность различий показателей IV с I ( $p = 0,03$ ), II ( $p = 0,002$ ), III ( $p = 0,001$ ) группами;
4. × - достоверность различий показателей IV группы с II ( $p = 0,002$ ), III ( $p = 0,001$ ) группами

Таким образом, у больных ХП значительно снижено КЖ по всем уровням жизнедеятельности: физическому, эмоциональному, ролевому, психологическому, социальному функционированию. По отдельным показателям (ФФ, РФФ, Б, СФ) был более высокий уровень КЖ у больных IV группы, что объяснялось менее длительным анамнезом заболевания.

### 3.5. Обсуждение результатов

Таким образом, суммируя изложенные в данном разделе результаты исследований, установлено, что боль в животе (по характеру, локализации и интенсивности), а также различного рода диспепсические расстройства и проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ соответствовали характеру изучаемой патологии, то есть клиническая картина была типичной для данного заболевания. Однако, следует отметить различия по группам. Так, наиболее

выраженной боль была у больных I группы (умеренная и интенсивная составляла 88,5%), по сравнению со II (64,3%), III (69,3%) и IV (68,0%) группами ( $p < 0,05$ ).

Среди диспепсических проявлений, которые также были характерны для больных ХП (тошнота 61,4%, снижение или отсутствие аппетита 75,2%, изжога 30,4%, отрыжка 27,1%, привкус горечи во рту 22,4%, рвота 20,5%) отмечено, что больные I группы чаще, чем II, III и IV жаловались на отрыжку ( $p < 0,05$ ), отсутствие аппетита, рвоту и горечь во рту. А в III группе чаще, чем в I, II и IV наблюдали такие симптомы как тошнота ( $p < 0,05$ ), метеоризм ( $p < 0,05$ ) и увеличение частоты стула ( $p < 0,05$ ). Характерными для больных ХП были жалобы, которые являются проявлением внешнесекреторной недостаточности и обусловлены мальабсорбцией и мальдигестией - вздутие и урчание в животе (40,0%), изменения частоты стула (51,5%), уменьшение массы тела за последние 3 года (40,5%). Наибольшая доля больных с пониженной массой тела была в I (25,0%) и II (25,9%) группах по сравнению с III (4,2%,  $p < 0,05$ ) и IV (10,6%,  $p < 0,05$ ). У больных II группы уровень нейтрального жира и жирных кислот ( $p < 0,05$ ) в кале был выше аналогичных показателей больных с обструктивной (I группа) и фиброзно-паренхиматозной (III группа) формами ХП. На основании наличия проявлений мальдигестии и мальабсорбции, признаков полигиповитаминоза (13,3%) и потери массы тела (14,5%) внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы заподозрена во всех этих случаях и составила по данным клинических исследований 16,7%. У 12,5% больных по уровню глюкозы установлены нарушения инкреторной функции ПЖ, достоверно чаще в I и II группах больных ( $p < 0,05$ ). Установлена зависимость гипергликемии от продолжительности заболевания - почти у половины больных с повышенным уровнем глюкозы крови (46,9%) заболевание было длительным, из них в 53,3% - превышало срок 6 лет.

Для 86,2% больных характерны болезненность и напряжение мышц передней брюшной стенки при пальпации живота. Наибольшая интенсивность боли при пальпации характерна для больных I (57,7%) и III (47,5%) групп ( $p < 0,05$ ), а у пациентов II и IV группы преобладала умеренная выраженность боли

(48,2% и 48 0%, соответственно,  $p < 0,05$ ). У значительной части больных (39,8%) установлено снижение уровня гемоглобина, почти с одинаковой частотой по группам, а у 15,7% пациентов был отмечен лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, у 24,3% - повышение СОЭ, достоверно более значительно у больных IV группы ( $p < 0,009$ ), у 9,5% - эозинофилия, у 4,3% - лейкопения. При анализе по группам отмечено, что показатели воспаления чаще повышенные у больных IV группы ( $p < 0,05$ ).

Анализ корреляционных связей в общей группе больных показал, что с увеличением длительности заболевания отмечалось снижение массы тела ( $r = -0,70$ ;  $p = 0,02$ ) и ИМТ ( $r = -0,71$ ;  $p = 0,009$ ). Частота стула увеличивалась при переедании или употреблении жирной пищи ( $r = 0,86$ ;  $p = 0,016$ ). С возрастом и с большей длительностью заболевания, выраженность болевого синдрома уменьшалась, о чем свидетельствовала обратная корреляция ( $r = -0,81$ ;  $p = 0,055$ ). Большинство больных, принимавших алкоголь, курили ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,0001$ ), что имело прямую связь с усилением боли ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,047$  и  $r = 0,54$ ;  $p = 0,006$ ), тошнотой ( $r = 0,60$ ,  $p = 0,0001$  и  $r = 0,64$ ,  $p = 0,007$ ), изжогой ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,009$ ), рвотой ( $r = 0,69$ ;  $p = 0,0001$ ), вздутием живота ( $r = 0,63$ ,  $p = 0,0001$  и  $r = 0,55$ ;  $p = 0,001$ ), астеноневротическими жалобами ( $r = 0,69$ ,  $p = 0,0001$ ). Установлено отягчающее влияние сочетанных хронических заболеваний на течение ХП ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,002$ ). Среди факторов риска общими для обследованных больных были нарушения режима питания (переедание или употребление жирной пищи), употребление алкоголя и табака. Однако выявлены и различия. Так, в I группе не выявлено корреляционной связи показателей употребления алкоголя с табаком, что подтверждает преимущественно другие этиологические факторы развития обструктивного панкреатита. Во II группе больных установлено, что количество пациентов, злоупотребляющих алкоголем (46,4%) было достоверно выше по сравнению с III и IV группами ( $p < 0,05$ ). В этой группе также важное значение для развития ХП имели перенесенные ранее операции на органах пищеварения, о чем свидетельствует высокий уровень прямой связи ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,008$ ). В IV группе пациентов важным этиологическим фактором является наличие в анамнезе ЖКБ

( $r = 0,83$ ,  $p = 0,0001$ ), заболеваний органов пищеварения у родственников ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,003$ ), пищевых перегрузок ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,03$ ). В этой группе больных выявлен высокий уровень корреляции показателя употребления алкоголя с курением ( $r = 0,74$ ;  $p = 0,0001$ ), что указывает на наибольшее негативное влияние сочетание алкоголя с курением у пациентов с ХП, осложненным псевдокистой.

Исследование КЖ больных показали, что у всех обследованных пациентов наблюдалась снижение его по всем уровням жизнедеятельности: физическому, эмоциональному, ролевому, психологическому, социальному функционированию. По отдельным показателям (ФФ, РФФ, Б, СФ) установлено более высокий уровень качества жизни у больных IV группы, что объяснялось менее длительным анамнезом заболевания.

## ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ  
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ  
ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА4.1. Структурные особенности поджелудочной железы по данным  
сонографических методов исследования

Среди инструментальных методов исследования больных ХП наиболее доступным и необременительным для пациента является УЗИ. Поэтому, первым методом инструментального исследования структурного состояния ПЖ, который мы применяли в обследованных больных было УЗИ. В результате проведенных исследований установлено, что у большинства больных ХП (59,4%) размеры ПЖ были достоверно увеличены по сравнению с контролем (табл. 4.1).

Таблица 4.1 – Характеристика параметров поджелудочной железы в группах больных

| Показатель                  | Группа больных |              |               |              | Контроль<br>(n=15) |
|-----------------------------|----------------|--------------|---------------|--------------|--------------------|
|                             | I<br>(n=21)    | II<br>(n=44) | III<br>(n=60) | IV<br>(n=40) |                    |
| толщина головки, мм         | 31,0±1,2**     | 34,5±1,5**   | 33,2±1,3**    | 32,5±1,4**   | 20,6±0,8           |
| толщина тела, мм            | 17,1±0,8**     | 18,0±0,7**   | 17,3±0,7**    | 17,2±0,8**   | 9,2±0,5            |
| толщина хвоста, мм          | 24,1±0,7*      | 28,9±1,0**   | 24,0±1,1*     | 29,6±2,5**   | 17,5±0,7           |
| расширенный диаметр ГПП, мм | 7,0±0,5**      | 6,9±0,5**    | 5,7±0,3**     | 4,9±0,5*     | 1,3±0,2            |

Примечание. \* -  $p < 0,01$ ; \*\* -  $p < 0,001$  – достоверность различий по сравнению с контролем

Чаще всего ПЖ была увеличена за счет головки: I группа - головка железы увеличена у всех больных, II - у 68,2%, III - 61,7%, IV - 52,5%. Причем в IV группе больных причиной увеличения размеров головки ПЖ у 61,9% была псевдокиста. Кисты других локализаций были в меньшей степени связаны с органом и железу удавалось вывести из-под полостного образования и определить действительный размер органа. Увеличение толщины тела железы обнаруживали в редких случаях (II группа - в 2,3%, III - 5,0%, IV - 2,5%). А вот по частоте увеличения размеров хвоста обнаружены достоверные различия - в IV группе больных она была значительно выше (25,0%), чем у пациентов II (9,1%), III (11,7%) групп ( $p < 0,05$ ), что также было обусловлено наличием псевдокисты в этой части органа, но в цифровом значении - увеличение толщины хвоста ПЖ не имело достоверной разницы.

При осложненных формах панкреатита в значительной степени страдает протоковая система. Расширение ГПП определяли у 60,0% больных. Анализ по группам показал, что достоверно чаще расширения ГПП определяли в I и II группах (табл. 4.2), по сравнению с III и IV ( $p < 0,001-0,05$ ), а для больных последней группы расширения ГПП было наименее характерно - частота выявления этого признака была самой низкой по сравнению со всеми группами ( $p < 0,001$ ). Расширение ГПП у больных этой группы отмечалось в тех случаях, когда псевдокиста была расположена в области головки или перешейка ПЖ, граничила с протоком или, когда она имела большие размеры, сдавливая проток.

Диаметр ГПП у всех больных ХП был увеличенным до  $(6,3 \pm 0,2)$  мм по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 4.1). Наиболее значительно диаметр ГПП был увеличенным у больных I и II групп, по сравнению с III и IV ( $p < 0,001$ ). Частота выявления расширенного диаметра ГПП была выше у больных I и II групп, по сравнению с пациентами III ( $\chi^2 = 7,04$ ,  $p = 0,008$  и  $\chi^2 = 7,02$ ,  $p = 0,008$ , соответственно) и IV - ( $\chi^2 = 19,40$ ,  $p = 1,06 \cdot 10^{-5}$  и  $\chi^2 = 22,93$ ,  $p = 1,68 \cdot 10^{-6}$ , соответственно).

Таблица 4.2 – Характеристика состояния главного панкреатического протока поджелудочной железы в группах больных

| Показатель               | Группа больных |      |           |      |            |           |           |               |
|--------------------------|----------------|------|-----------|------|------------|-----------|-----------|---------------|
|                          | I (n=21)       |      | II (n=44) |      | III (n=60) |           | IV (n=40) |               |
|                          | n              | %    | n         | %    | n          | %         | n         | %             |
| ГПП не определяется      | 0              | 0    | 4         | 9,1  | 5          | 8,3       | 17        | 42,5** ### \$ |
| ГПП не расширен          | 2              | 9,5  | 4         | 9,1  | 22         | 36,7* ##  | 12        | 30,0#         |
| ГПП расширен             | 19             | 90,5 | 36        | 81,8 | 33         | 55,0** ## | 11        | 27,5*** ###   |
| локальное расширение ГПП | 11             | 52,4 | 16        | 36,4 | 12         | 20,0*     | 8         | 20,0*         |

Примечания:

1. \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  - достоверность различий по сравнению с I группой;

2. # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,01$ ; ### -  $p < 0,001$  - достоверность различий по сравнению со II группой;

3. \$ -  $p < 0,001$  - достоверность различий по сравнению с III группой

Локальные расширения ГПП определяли у 28,5% больных ХП, причем чаще всего - у пациентов I группы, по сравнению с III ( $\chi^2 = 6,51$ ,  $p = 0,011$ ) и IV ( $\chi^2 = 5,31$ ,  $p = 0,021$ ), что было обусловлено обструкцией протока за счет конкрементов, сдавления псевдокистой. У больных II группы частота проявления локальных расширений протока не отличалась достоверно, но была в 1,8 раза выше, чем в III и IV группах и в 1,4 раза ниже, чем в I.

У 66,7% больных I группы определяли наличие конкрементов в ГПП, что было причиной обструкции его с последующей дилатацией. Во II группе больных камни в ГПП обнаружены в 79,6%, но они не приводили к обструкции протока. В III и в IV группе по данным УЗИ признаки калькулеза ГПП обнаружены с одинаковой частотой - у 10,0% больных.

Плотность ПЖ (эхогенность) была повышена более чем у половины больных (68,3%), причем чаще всего - у больных II группы (75,0%) (табл. 4.3).

Таблица 4.3 – Характеристика структуры поджелудочной железы в группах больных

| Показатель                   |              | Группа больных |       |           |        |            |       |           |        |
|------------------------------|--------------|----------------|-------|-----------|--------|------------|-------|-----------|--------|
|                              |              | I (n=21)       |       | II (n=44) |        | III (n=60) |       | IV (n=40) |        |
|                              |              | n              | %     | n         | %      | n          | %     | n         | %      |
| эхоструктура                 | однородная   | 0              | 0     | 0         | 0      | 0          | 0     | 0         | 0      |
|                              | неоднородная | 13             | 61,9  | 41        | 93,2** | 53         | 88,3* | 38        | 95,0*  |
|                              | пятнистая    | 8              | 38,1  | 3         | 6,8**  | 7          | 11,7* | 2         | 5,0*   |
| эхогенность                  | повышенная   | 11             | 52,4  | 33        | 75,0   | 42         | 70,0  | 28        | 70,0   |
|                              | снижена      | 0              | 0     | 3         | 6,8    | 3          | 5,0   | 1         | 2,5    |
|                              | смешанная    | 10             | 47,6  | 8         | 18,2*  | 15         | 25,0  | 11        | 27,5   |
| контуры                      | четкие       | 4              | 19,1  | 20        | 45,5   | 13         | 21,7  | 16        | 40,0   |
|                              | нечеткие     | 17             | 81,9  | 24        | 54,6   | 47         | 78,3  | 24        | 60,0   |
|                              | ровные       | 2              | 9,5   | 2         | 4,6    | 6          | 10,0  | 8         | 20,0   |
|                              | неровные     | 19             | 90,5  | 42        | 95,4   | 54         | 90,0  | 40        | 80,0   |
| признаки фиброза             |              | 6              | 28,6# | 28        | 63,6   | 27         | 45,0  | 11        | 27,5## |
| структурная ед., мм          |              | 3,8±0,3        |       | 4,4±0,3   |        | 3,9±0,2    |       | 3,8±0,2   |        |
| относительная плотность, ед. |              | 9,5±1,9        |       | 11,3±1,1  |        | 11,4±1,1   |       | 12,3±1,3  |        |

Примечания:

- \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  - достоверность различий с I группой;
- # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,01$  - достоверность различий со II группой

Диффузно сниженная эхогенность ПЖ, которая свидетельствует об остром воспалительном процессе, отмечалась у небольшого числа больных II, III, IV групп (6,8%, 5,0% и 2,5%, соответственно).

Структура паренхимы ПЖ при панкреатите была изменена, причем характерным был неоднородный, крупнозернистый и «пятнистый» рисунок в виде участков высокой и низкой плотности размером до 0,4-1,0 см (см. табл. 4.3). Частота выявления неоднородной структуры ПЖ была ниже в I группе больных по сравнению со II ( $\chi^2 = 7,79$ ,  $p = 0,005$ ), III ( $\chi^2 = 5,56$ ,  $p = 0,018$ ) и IV ( $\chi^2 = 8,72$ ,  $p = 0,003$ ) группами. Из табл. 4.3 видно, что структурная единица ПЖ была увеличена у всех больных, однако достоверной разницы этого показателя между группами не выявлено.

Для поражения ПЖ характерно изменение контура железы. Так у подавляющего большинства больных (67,9%) контуры ее были нечеткими из-за перехода воспалительного процесса на окружающие ПЖ ткани. При межгрупповом анализе установлено, что у больных I и III групп частота выявления этого признака была выше, чем во II и IV группах (в 1,5 и 1,4 против 1,4 и 1,3 раза соответственно). Неровность контуров железы, которая возникает в процессе развития фиброза и остается в дальнейшем с разной степенью выраженности, установлена у 93,9% больных без достоверной разницы этого показателя по группам.

Признаки фиброза в виде линейных структур высокой плотности определялись в 42,4% случаев ХП, но достоверно чаще у больных II группы, в сравнении с пациентами I ( $\chi^2 = 5,67$ ,  $p = 0,07$ ) и IV ( $\chi^2 = 9,60$ ,  $p = 0,002$ ) групп, то есть, признаки фиброза чаще выявлялись у больных с длительным течением заболевания. В III группе фиброзирование ПЖ по данным УЗИ установлено несколько реже, чем во II группе - в 1,4 раза.

Относительная плотность паренхимы ПЖ была также значительно повышена у больных без достоверной разницы по группам (см. табл. 4.3). Косвенными признаками патологии ПЖ являются: увеличение аорто-печеночного пространства (все случаи увеличения железы), смещение аорты и нижней полой

вены при кистах головки и тела ПЖ, сдавление селезеночной вены и ее престенотическое расширение, обнаружено у 2 больных с большой кистой в области хвоста ПЖ. При сонографии у 30,3% больных определялся симптом "полости", что выражалось в наличии четкого эхонегативного образования с усилением акустического сигнала за ним (рис. 4.1).



Рисунок 4.1 – Киста головки ПЖ

Но, если в I, II и III группах на УЗИ обнаружены признаки псевдокист у небольшого числа больных (19,1%, 23,8% и 15,0%, соответственно) и небольших размеров, то в IV группе псевдокисты обнаружены в 80,0% случаев (табл. 4.4)

Таблица 4.4 – Локализация и частота выявления полостных образований поджелудочной железы у больных IV группы

| Показатель            | Больные IV группы (n=40) |      |
|-----------------------|--------------------------|------|
|                       | n                        | %    |
| полостное образование | 32                       | 80,0 |
| головка               | 14                       | 35,0 |
| тело                  | 8                        | 20,0 |
| хвост                 | 16                       | 40,0 |

Изолированное полостное образование чаще обнаруживали в области хвоста, незначительно реже - головки, почти в 2 раза реже - тела ПЖ. Сочетанное

поражение псевдокистами 2х или 3х отделов ПЖ обнаруживали в редких случаях (у 6 больных). В одном случае лоцировались множественные полостные образования в сочетании с выпотом в сальниковой сумке, что дополнительно свидетельствовало об остром воспалительном процессе.

В IV группе единичные кисты определялись у 25 больных (62,5%), кисты с локализацией в двух частях органа у 6 человек (15,0%), при этом средний объем образований в области головки составил  $(63,8 \pm 27,4)$  см<sup>3</sup>, тела -  $(65,9 \pm 28,3)$  см<sup>3</sup>, хвоста -  $(159,2 \pm 65,0)$  см<sup>3</sup> (рис. 4.2). Наименьший объем псевдокист в области головки ПЖ объясняется тем, что в таких случаях рано проявлялись клинические симптомы сдавления парапанкреатических органов. А кисты тела ПЖ как бы «распластываются» между железой и желудком и длительно малосимптомны.

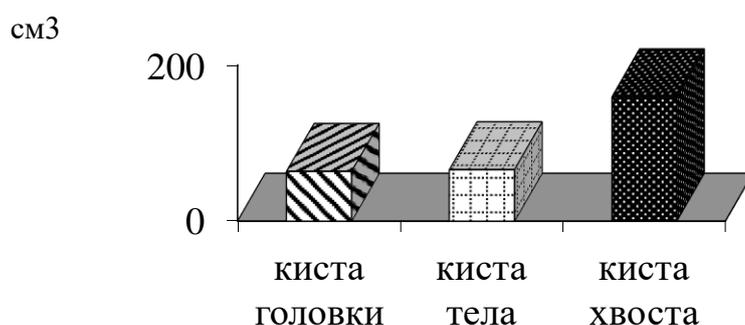


Рисунок 4.2 – Объем полостных образований поджелудочной железы у больных IV группы в зависимости от их локализации

У 7 больных на фоне неоднородной структуры ПЖ определялся участок пониженной эхогенности с нечетким «размазанным» контуром, сливающийся с окружающей тканью, без признаков капсулы, без четкой акустической тени, при этом дыхательная подвижность была снижена. Контур органа были нечеткими, особенно в области образования. При пальпации датчиком отмечалась выраженная локальная болевая чувствительность. Такая картина трактовалась как формирующаяся псевдокиста (рис. 4.3).



расширения, причем значительные по размерам – 4-17 мм, в среднем (12,3–1,71) мм.



Рисунок 4.4 – Конкременты в главном панкреатическом протоке

В одном случае расширенный ГПП с конкрементами занимал практически всю площадь ПЖ и был похож на кисту (рис. 4.5).



Рисунок 4.5 – Калькулезный панкреатит, резко расширенный ГПП

У 21,1% больных (из них в 58,3% изолированно и в 41,7% случаев в сочетании с вируснолитиазом) по сонографическим данным выявляли кальцификаты паренхимы ПЖ, причем паренхима железы была представлена тканью умеренно повышенной плотности с множественными включениями высокой плотности, дающими нечеткую акустическую тень (рис. 4.6).

У 5,0% больных III группы наблюдалось выраженное диффузное или локальное уплотнение паренхимы органа, «индуративный панкреатит». У

больных визуализировался расширенный, извилистый проток ПЖ со значительными локальными расширениями (от 6 до 10 мм) без конкрементов, а также уплотнение тканей, окружающих железу, то есть перипанкреатит (рис. 4.7).



Рисунок 4.6 – Кальцификаты паренхимы поджелудочной железы

Расширение ГПП выраженное в меньшей степени, чем при калькулезе.



Рисунок 4.7 – Индуративный панкреатит, расширение главного панкреатического протока

Полученные данные позволили определить степень тяжести структурных изменений ПЖ по Кембриджской классификации (табл. 4.6).

По данным УЗИ структурные изменения ПЖ легкой степени (по Кембриджской классификации) установлены у 11,5% больных, средней - у 22,4%,

тяжелой - у 66,1%. При межгрупповом анализе определена однонаправленность распределения больных по этому критерию в I, II и IV группах.

Таблица 4.6 – Степень тяжести структурных изменений поджелудочной железы, выявленных при УЗИ (по Кембриджской классификации)

| Степень тяжести | Группа больных |      |           |      |            |      |           |      | Всего (n=165) |      |
|-----------------|----------------|------|-----------|------|------------|------|-----------|------|---------------|------|
|                 | I (n=21)       |      | II (n=44) |      | III (n=60) |      | IV (n=40) |      |               |      |
|                 | n              | %    | n         | %    | n          | %    | n         | %    | n             | %    |
| легкая          | 3              | 14,3 | 3         | 6,8  | 10         | 16,7 | 3         | 7,5  | 19            | 11,5 |
| средняя         | 4              | 19,1 | 8         | 18,2 | 18         | 30,0 | 3         | 7,5  | 37            | 22,4 |
| тяжелая         | 14             | 66,7 | 33        | 75,0 | 32         | 53,3 | 34        | 85,0 | 109           | 66,1 |

Так, у подавляющего большинства пациентов этих групп выявлены тяжелые структурные изменения ПЖ, причем чаще – у больных с более длительным анамнезом заболевания (II - 75,0%, IV - 85,0%), несколько реже – у больных с менее длительным анамнезом (I - 66,7%). Частота выявления структурных изменений средней степени тяжести также достоверно по группам не отличалась и составляла 19,1%, 18,2% и 7,5% соответственно. А вот у больных III группы почти с одинаковой частотой установлено тяжелые (53,3%) и средней тяжести (30,0%) структурные изменения ПЖ. Структурные изменения легкой степени определялись только у 14,3% больных I группы, у 16,7%-III, а во II и в IV группе - в 2 раза реже (6,8% и 7,5%, соответственно).

В зависимости от формы ХП проведено изучение сонографических данных состояния печени и желчевыводящей системы больных. Размеры печени в общей группе больных ХП были увеличены по сравнению с группой контроля, как правой, так и левой ее долей (табл. 4.7).

Паренхима печени отличалась большей зернистостью по сравнению с контролем, что сопровождалось повышением относительной плотности паренхимы печени и снижением ее звукопроводимости. При этом более

выраженные изменения определялись у больных III группы ( $p < 0,05$ ), что может быть связано с длительным течением ХП и реактивными изменениями печени.

При анализе состояния желчевыводящей системы установлено, что диаметр холедоха всех больных ХП был значительно больше по сравнению с группой контроля, с наличием неомогенного содержимого в нем, причем чаще - у больных II группы ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.8). Кроме того, объем желчного пузыря был умеренно увеличен по сравнению с контролем у больных II, III и IV групп ( $p < 0,05$ ), стенка его была уплотнена, утолщена и в среднем составляла  $(3,4 \pm 0,1)$  мм.

Таблица 4.7 – Состояние печени у больных хроническим панкреатитом

| Группа          | Толщина правой доли, мм | Толщина левой доли, мм | Зернистость паренхимы, мм | Плотность паренхимы, ед. | Звукопроводимость паренхимы снижена, % |
|-----------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|--------------------------|--|
| I (n=21)        | 134,6±2,1*              | 73,1±3,0*              | 3,6±0,2                   | 6,2±1,2                  | 23,8                                   |
| II (n=44)       | 134,1±1,9*              | 70,6±1,5*              | 3,7±0,1                   | 7,8±0,8                  | 34,1                                   |
| III (n=60)      | 140,8±2,8               | 79,9±2,9               | 3,9±0,2                   | 6,2±0,5                  | 30,0                                   |
| IV (n=40)       | 130,6±3,2*              | 79,5±3,4               | 4,8±1,2                   | 7,0±0,9                  | 42,5                                   |
| всего (n=165)   | 135,4±1,4#              | 76,3±1,5               | 4,1±0,4#                  | 7,1±0,5                  | 33,3                                   |
| контроль (n=15) | 121,1±6,7               | 66,8±6,3               | 2,3±0,2                   | –                        | 0                                      |

Примечания:

1. \* –  $p < 0,05$  - достоверность различий с III группой;
2. # –  $p < 0,05$  - достоверность различий с контрольной группой

У подавляющего большинства больных (67,3%) в ЖП лоцировались взвесь, сладж, и у 27 пациентов (16,4%) - конкременты, достоверных различий частоты их выявления по группам не установлено.

Расширение внутрипеченочных желчных протоков установлено у небольшого числа больных, достоверно чаще – у больных III и IV групп ( $p < 0,05$ ), при этом размеры печени, диаметр холедоха и внутрипеченочных желчных протоков находились в прямой корреляционной связи ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ).

Проведен анализ показателей состояния печени и желчевыводящей системы в зависимости от локализации псевдокисты - в головке ПЖ, или в теле и хвосте ее. Установлено, что в совокупности показатели, характеризующие состояние печени и желчевыводящей системы, свидетельствовали об умеренном нарушении оттока желчи с застоем ее в ЖП, повышении внутрипротокового давления и, как следствие - развитии холестаза. Причем, совокупность признаков билиарной гипертензии при кистах головки ПЖ наблюдалась у 66,7% больных, против 26,7% пациентов с локализацией псевдокисты в теле железы.

Таблица 4.8 – Состояние желчевыводящей системы у больных хроническим панкреатитом

| Показатель                                 | Группа больных |            |             |            | Контроль<br>(n=15) |
|--|----------------|------------|-------------|------------|--------------------|
|  | I (n= 21)      | II (n= 44) | III (n= 60) | IV (n= 40) |                    |
| холедох                                    |                |            |             |            |                    |
| диаметр, мм                                | 7,5±0,6#*      | 7,2±0,5#*  | 6,7±0,4#    | 6,3±0,4#   | 3,3±0,2            |
| негомогенное содержимое, %                 | 23,8           | 34,1       | 15,0        | 17,5       | -                  |
| желчный пузырь                             |                |            |             |            |                    |
| объем, см <sup>3</sup>                     | 23,2±1,8       | 40,2±4,0   | 44,1±6,4    | 33,7±3,8   | 21,0±2,0           |
| толщина стенки, мм                         | 2,9±0,3        | 3,3±0,2    | 3,7±0,3     | 3,5±0,2    | 2,3±0,2            |
| неоднородное содержимое (взвесь, сладж), % | 66,7           | 72,7       | 66,7        | 62,5       | -                  |

Примечания:

1. # –  $p < 0,05$  - достоверность различий с контрольной группой;
2. \* –  $p < 0,05$  - достоверность различий с IV группой

Для оценки дисфункции сфинктера Одди нами был разработан способ диагностики, который заключается в использовании эуфиллин-кальциевого теста с последующим сонографическим мониторингом протоковой системы поджелудочной железы. Реализация способа осуществлялась следующим образом: после УЗИ внутривенно вводились стимуляторы панкреатической секреции: последовательно вводились 2,4% водный раствор эуфиллина в количестве 10,0 мл и 10,0% водный раствор глюконата кальция в количестве 10,0 мл. Затем выполнялся УЗ мониторинг через каждые 10 мин. до 60 мин. с момента введения препарата. При увеличении диаметра ГПП на 25,0% и более диагностировали признаки механического препятствия в области сфинктера Одди (стриктура, конкремент, опухоль). При отсутствии динамики со стороны ГПП и при параллельном расширении холедоха после введения препаратов делали вывод о спазме в области сфинктера.

Эффективность способа иллюстрируется клиническими примерами:

1. Больная М. перенесла холецистэктомию 1,5 года назад. Жалобы на боль в эпигастрии, левом и правом подреберье, с иррадиацией в спину, тяжесть после еды, тошноту, горечь во рту. Общий анализ крови без особенностей, биохимическое исследование крови - АЛТ 0,40 Ед/л, АСТ - 0,29 Ед/л, билирубин - 18,5 мкмоль л, ЩФ - 1,0 ед., Х-липопротеиды - 0, 28 ед.

УЗ исследование: диаметр холедоха 9 мм, стенки уплотнены, в просвете гомогенное содержимое. ПЖ с ровными контурами, повышенной эхогенности, неоднородной структуры. ГПП - 3 мм, стенки его несколько уплотнены. Выполнен эуфиллин-кальциевый тест. Диаметр холедоха через 10 мин. с начала исследования - 9 мм, через 20 мин. - 11 мм, через 30 мин. - 9 мм, через 40 мин. - 9 мм, через 60 мин. - 9 мм. Диаметр ГПП через 10 мин. - 5 мм, через 20 мин. - 6 мм, через 30 мин. и 60 мин. - 3 мм. Вывод: состояние после холецистэктомии. Ультразвуковые признаки спазма сфинктера Одди.

2. Больной Н. Поступил с жалобами на резкую распирающую боль в эпигастрии, правом и левом подреберье, тяжесть после еды, изжогу, отрыжку, вздутие. Общий анализ крови без особенностей, гемоглобин 142 г/л, эритроциты -

4,6x10<sup>12</sup>, ЦБ - 0,98, лейкоциты - 8,3x10<sup>9</sup>; ЭОЗ - 2, ПЯ - 6, Н - 62, Л - 23, М - 8%, СОЭ - 7 мм/ч. Биохимическое исследование крови: АЛТ - 0,8 Ед/л, АСТ - 0,42 Ед/л, билирубин - 21 мкмоль /л, ЩФ - 2,3 ед., Х-ЛП - 1,3 ед.

УЗ исследование: диаметр холедоха 7 мм, стенки уплотнены, в просвете желчь повышенной плотности. ПЖ с неровными контурами, повышенной эхогенности, неоднородной структуры. ГПП - 5 мм, извилистый, стенки его уплотнены. Выполнен эуфиллин-кальциевый тест. Диаметр холедоха измерялся через каждые 10 мин в течение часа, просвет его не изменялся, остался 7 мм. Диаметр ГПП через 10 мин - 5 мм, через 20 мин - 6 мм, через 30 мин - 6 мм, через 60 мин - 5 мм. Вывод: УЗ-признаки механического препятствия в области сфинктера Одди. Приведенные примеры подтверждают диагностическую ценность разработанного метода, который является неинвазивным, не требует дорогих стимуляторов и не имеет противопоказаний к применению.

Корреляционный анализ показателей, полученных при УЗ исследовании, показал, что в I группе больных плотность паренхимы ПЖ имела прямую связь с индексом иммунорегуляции Т / В ( $r = 0,85$ ;  $p = 0,014$ ), на увеличение количества участков фиброза паренхимы ПЖ влияли повышение уровня CD3 + ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,027$ ) и провоспалительного интерлейкина IL-10 ( $r = 0,90$ ;  $p = 0,037$ ). Диаметр ГПП уменьшался при повышении выраженности фиброза ( $r = 0,97$ ;  $p = 0,001$ ). Получено важное соответствие показателей УЗИ в оценке фиброзных изменений ПЖ к показателям фиброза по данным морфологических исследований. Так, показатель УЗ, характеризующий участки фиброза паренхимы ПЖ (FS) имел прямую корреляционную связь с выраженностью фиброза по морфологическим данным ( $r = 0,91$ ;  $p = 0,03$ ), показатель плотности паренхимы по УЗ (g) имел прямую связь с выраженностью атрофии по гистологическим признакам ( $r = 0,94$ ;  $p = 0,05$ ). Во II группе больных установлено соответствие определения диаметра ГПП по данным УЗИ и ЭРХПГ ( $r = 0,75$ ;  $p = 0,006$ ). Установлен высокий уровень корреляционных связей определения размеров ПЖ, диаметра ГПП методами УЗИ ( $r = 0,63$ ;  $p = 0,002$ ) и КТ ( $r = 0,75$ ;  $p = 0,029$ ).

Подтверждено участие провоспалительных цитокинов (IL-10) и лактоферрина в развитии кальцификатов паренхимы ПЖ ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,005$  и  $r = 0,59$ ;  $p = 0,044$  соответственно). Установлена зависимость развития кальцинатов ПЖ от повышения уровня МДА ( $r = 0,79$ ;  $p = 0,003$ ), х-ЛП ( $r = 0,99$ ;  $p = 0,0003$ ), ГА ( $r = 0,77$ ;  $p = 0,027$ ), ЖК ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,031$ ) и других метаболитов, которые осуществляют токсическое воздействие на паренхиму ПЖ и стимулируют воспаление, фиброз и образование кальцинатов.

Показано, что с нарастанием фиброза (по уровню ГК) увеличивается частота выявления кальцинатов ( $r = 0,95$ ;  $p = 0,05$ ). Корреляционной связью также подтверждено, что в увеличении размеров ПЖ имеют значение процессы эндогенной интоксикации - МСМ ( $r = 0,93$ ;  $p = 0,002$ ), нутритивного нарушения - уровень В-ЛП ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,01$ ), Cu ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,028$ ).

В III группе больных также выявлена связь заболевания со снижением уровня АОЗ (а именно ЦП ( $r = -0,68$ ;  $p = 0,007$ ), СОД ( $r = -0,95$ ;  $p = 0,05$ )), уровнем Cu ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,02$ ), эндогенной интоксикации (МСМ  $r = 0,60$ ;  $p = 0,01$ ). Также установлено соответствие высокого уровня данных УЗИ и ЭРХПГ ( $r = 0,83$ ;  $p = 0,02$ ).

У больных ХП, осложненным образованием псевдокисты (IV группа) показано значение в развитии заболевания пищевых перегрузок ( $r = 0,87$ ;  $p = 0,002$ ), ЖКБ в анамнезе ( $r = 0,50$ ;  $p = 0,009$ ). Подтверждено значение иммунных факторов в развитии заболевания - CD8 + ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,02$ ), в прогрессировании фиброза - CD16 + ( $r = -0,51$ ;  $p = 0,03$ ).

Так же, как и в I группе получено важное соответствие показателей УЗИ в оценке фиброзных изменений ПЖ к показателям фиброза по данным морфологических исследований. Так, показатель эхоструктуры паренхимы по УЗИ имел прямую связь с выраженностью атрофии по гистологическим признакам ( $r = 0,75$ ;  $p = 0,019$ ), а показатель плотности паренхимы по УЗ (g) - с выраженностью воспаления по данным морфологии ( $r = 0,83$ ;  $p = 0,04$ ). Показано, что развитие заболевания прогрессирует со снижением уровня АОЗ - СОД ( $r = -0,54$ ;  $p = 0,017$ ), уровнем Cu ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,04$ ), повышением эндогенной

интоксикации - МСМ ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,04$ ), уровня липидов ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,04$ ), оксипролина ( $r = 0,9$ ;  $p = 0,037$ ), Са ( $r = 0,81$ ;  $p = 0,049$ ). Для дальнейшего определения структурных и морфологических изменений ПЖ был применен более точный инструментальный метод определения состояния ПЖ - компьютерная томография.

#### 4.2. Структурные особенности поджелудочной железы по данным компьютерной томографии

При КТ обнаружены структурные изменения ПЖ, которые были бесспорным морфологическим подтверждением патологии железы (табл. 4.9) и в конечном итоге позволяли провести сопоставление полученных показателей с показателями, характеризующими особенности развития и течения ХП и функциональные изменения ПЖ. По данным КТ размеры ПЖ были увеличены у большинства больных 72,8%. Увеличение железы за счет головки отмечено почти у половины больных (46,6%), на всем протяжении - у небольшой части пациентов (14,6%), тела железы и ее хвоста - у десятой части больных (8,7 и 11,7 %, в соответствии).

При межгрупповом анализе установлено, что размеры ПЖ: были изменены у большинства больных I и IV (78,6 и 76,9%, соответственно) и II и III групп (69,0% и 70,6%, соответственно). Высокая частота увеличения размеров ПЖ у больных I и IV групп связана с увеличением железы за счет образования псевдокист и обструкции ними ГПП. Частота увеличения головки ПЖ по группам достоверно не отличалась, но в I группе этот признак выявляли в 1,3; 1,6; 1,5 раза чаще, чем во II, III и IV соответственно. По группам соотношение частоты увеличения размеров головки ПЖ было - 1,56: 1,17: 1: 1,03, тела - 1,86: 0,9: 1,14: 1, хвоста - 1: 1,45: 2,07: 1,62, на всем протяжении - 1,43: 1: 1,47: 1,92, соответственно. То есть, чаще всего обнаруживали увеличение головки и тела у больных I группы, хвоста - III группы, а вот на всем протяжении ПЖ была чаще увеличена у больных IV группы.

Таблица 4.9 – Изменения размеров поджелудочной железы и диаметра главного панкреатического протока у больных

| Показатель                           | Группа больных |                    |           |                     |                        |                    |                         |                   | Всего<br>(n=103) |      |
|--------------------------------------|----------------|--------------------|-----------|---------------------|------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------|------------------|------|
|                                      | I (n=14)       |                    | II (n=29) |                     | III (n=34)             |                    | IV (n=26)               |                   |                  |      |
|                                      | n              | %                  | n         | %                   | n                      | %                  | n                       | %                 | n                | %    |
| размеры ПЖ<br>не увеличены           | 3              | 21,4               | 9         | 31,0                | 10                     | 29,4               | 6                       | 23,1              | 28               | 27,2 |
| увеличение<br>размеров ПЖ<br>головки | 9              | 64,3               | 14        | 48,3                | 14                     | 41,2               | 11                      | 42,3              | 48               | 46,6 |
| тела                                 | 2              | 14,3               | 2         | 6,9                 | 3                      | 8,8                | 2                       | 7,7               | 9                | 8,7  |
| хвоста                               | 1              | 7,1                | 3         | 10,3                | 5                      | 14,7               | 3                       | 11,5              | 12               | 11,7 |
| на всем<br>протяжении                | 2              | 14,3               | 3         | 10,3                | 5                      | 14,7               | 5                       | 19,2              | 15               | 14,6 |
| ГПП не<br>расширен                   | 3              | 21,4 <sup>##</sup> | 6         | 20,7 <sup>***</sup> | 17                     | 50,0 <sup>"</sup>  | 20                      | 76,9              | 46               | 44,7 |
| расширенный                          | 11             | 78,6               | 23        | 79,3                | 17                     | 50,0 <sup>**</sup> | 6                       | 23,1 <sup>7</sup> | 57               | 55,3 |
| диаметр, мм                          | 7,83±0,61      |                    | 7,19±0,81 |                     | 5,98±0,55 <sup>*</sup> |                    | 4,40±0,54 <sup>*#</sup> |                   | 6,80±0,37        |      |

Примечания:

1. \* - достоверность различий I по сравнению с III и IV группой ( $p < 0,05$ )
2. # - достоверность различий по сравнению с I, II, III группами ( $p < 0,05$ )
3. \*\*\* -  $\chi^2 = 25,21$ ,  $p = 9,62E-05$  - достоверность различий с IV группой;
4. ## -  $\chi^2 = 12,23$ ,  $p = 0,0005$  - достоверность различий с IV группой;
5. " -  $\chi^2 = 3,45$ ,  $p = 0,063$  - достоверность различий с IV группой;
6. \*\* -  $\chi^2 = 4,61$ ,  $p = 0,0318$  - достоверность различий с I и II группой
7. 7 -  $\chi^2 = 15,209$ ,  $p = 9,62334E-05$  - достоверность различий с I и II группой

Расширение ГПП определено в 55,3% пациентов, диаметр его составлял ( $6,80 \pm 0,37$ ) мм (рис. 4.8). Проток был извилистый, стенки его уплотнены почти в половине случаев. Расширение ГПП определено у подавляющего большинства больных I и II групп (78,6 и 79,3%, соответственно) и у половины пациентов III

группы (50,0%), в IV - такой признак установлен с низкой частотой - 23,1% ( $p < 0,05$ ).

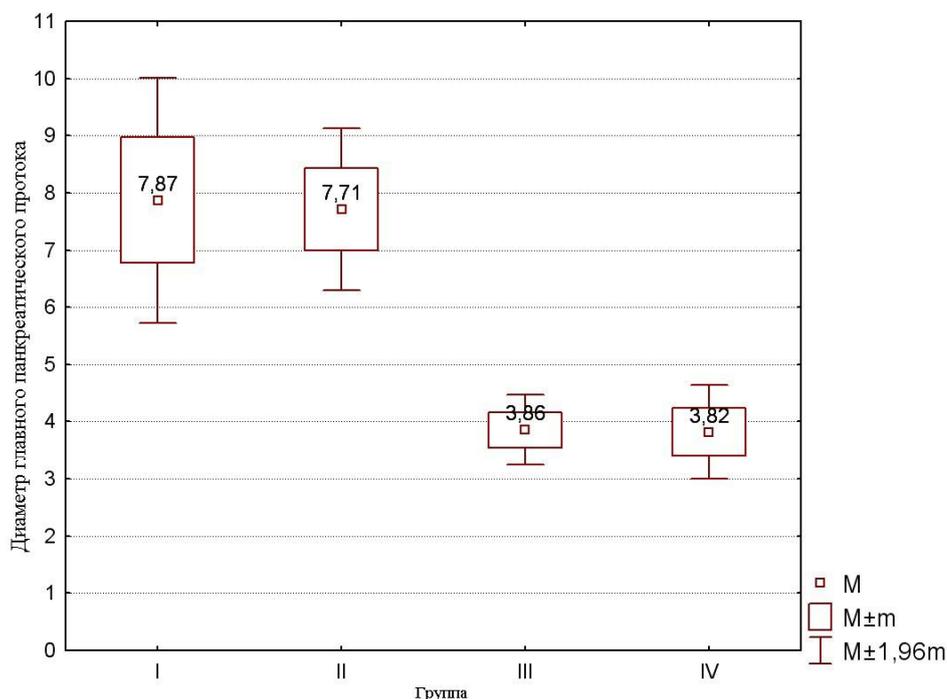


Рисунок 4.8 – Диаметр ГПП в зависимости от формы ХП

Расширение ГПП было достоверно более значительным в I и II группе, а наименее выраженным было в IV группе больных ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 4.9). Патогномичным для ХП было выявление кальцификатов паренхимы и кальцинатов в панкреатических протоках (рис. 4.9).



Рисунок 4.9 – Компьютерная томограмма. Кальцинаты в области головки ПЖ

Кальцификаты паренхимы обнаружены у 35,0% больных, причем достоверно чаще у больных II группы (89,7%), по сравнению с I, III и IV группами ( $p < 0,05$ ), что позволило диагностировать у них кальцифицирующий панкреатит (табл. 4.10).

Таблица 4.10 – Структурные изменения поджелудочной железы у больных

| Показатель                        | Группа больных         |        |           |       |            |      |                       |       | Всего<br>(n=103) |      |
|-----------------------------------|------------------------|--------|-----------|-------|------------|------|-----------------------|-------|------------------|------|
|                                   | I (n=14)               |        | II (n=29) |       | III (n=34) |      | IV (n=26)             |       |                  |      |
|                                   | n                      | %      | n         | %     | n          | %    | n                     | %     | n                | %    |
| кальцификаты паренхимы            | 7                      | 50,0#  | 26        | 89,7* | 2          | 5,9  | 1                     | 3,9   | 36               | 35,0 |
| кальцинаты в протоках             | 9                      | 64,3** | 1         | 3,5   | 0          | 0    | 0                     | 0     | 10               | 9,7  |
| псевдокисты, размером до 10 мм    | 2                      | 14,3   | 1         | 3,5   | 1          | 2,9  | 1                     | 3,9   | 5                | 4,9  |
| псевдокисты, размером более 10 мм | 4                      | 28,6   | 10        | 34,5  | 8          | 23,5 | 25                    | 96,2" | 47               | 45,6 |
| размер кист, мм                   | 65,8±17,0 <sup>?</sup> |        | 22,9±3,0  |       | 21,4±2,4   |      | 54,7±6,4 <sup>?</sup> |       | 43,4±4,5         |      |

Примечания:

1. # -  $\chi^2 = 8,32-12,67$ ,  $p = 0,004-0,0004$  - достоверность различий по сравнению с II, III, IV группами;

2. \* -  $\chi^2 = 40,39-44,48$ ,  $p = 0,0001$  - достоверность различий по сравнению с I, III, IV группами;

3. \*\* -  $\chi^2 = 19,58-26,90$ ,  $p = 0,00001$  - достоверность различий по сравнению с II, III, IV группами;

4. " -  $\chi^2 = 17,59-28,53$ ,  $p = 2,73E-05-9,68E-08$  - достоверность различий по сравнению с I, II, III группами

4.? -  $p < 0,05$  - достоверность различий по сравнению с II и III группами.

Другой причиной обструкции ГПП у больных I группы были псевдокисты, обнаруженные на КТ в 42,9% больных. У 7,2% пациентов этой группы причиной обструкции было сочетание наличия кальцинатов в протоках и псевдокисты.

Небольшие псевдокисты размером до 10 мм обнаружены у 4,9% больных, чаще всего - в I группе (14,3%), в других группах больных псевдокисты таких размеров обнаружены в единичных случаях (рис. 4.10).

Псевдокисты больших размеров (от 10 мм до 135 мм, в среднем -  $(43,4 \pm 4,5)$  мм) обнаружены у 45,6% больных, достоверно чаще в IV группе - 96,2% ( $\chi^2 = 28,53$ ,  $p = 9,68E-08$ ). В I, II и III группах частота выявления псевдокист больших размеров достоверно не отличалась (28,6%, 34,5% и 23,5%, соответственно). Относительно размеров, самыми крупными псевдокисты были у пациентов IV ( $p < 0,05$ ) и I групп ( $p < 0,005$ ), что привело в последней к обструкции протока.



Рисунок 4.10 – Компьютерная томограмма. Киста хвоста ПЖ

По данным КТ выявлены изменения и других органов брюшной полости, в первую очередь - панкреатобилиарной системы (табл. 4.11).

Со стороны печени и желчного пузыря, изменения, сопровождавшие ХП, выражались в основном наличием признаков хронического холецистита (17,5%), желчекаменной болезни (5,8%) и признаков холестаза (29,1%) с внутрипеченочной гипертензией (3,9%).

Изменения желчного пузыря, признаки холестаза и внутрипеченочной гипертензии чаще обнаружены у больных II и III групп - 31,0% и 23,5%, 31,0% и 44,1%, 10,3% и 2,9% соответственно.

Диаметр холедоха был в норме у всех пациентов I, II и III групп, и значительно расширен у больных IV группы, особенно в случаях, когда в области головки было полостное образование.

Таблица 4.11 – Изменения органов брюшной полости у больных хроническим панкреатитом, выявленные на КТ

| Патология                        | Группа   |      |           |      |            |      |           |      |
|----------------------------------|----------|------|-----------|------|------------|------|-----------|------|
|                                  | I (n=14) |      | II (n=29) |      | III (n=34) |      | IV (n=26) |      |
|                                  | n        | %    | n         | %    | n          | %    | n         | %    |
| хронический холецистит           | 1        | 7,1  | 8         | 27,6 | 5          | 14,7 | 4         | 15,4 |
| ЖКБ                              | 0        | 0    | 1         | 3,4  | 3          | 8,8  | 2         | 7,7  |
| внутрипеченочная гипертензия     | 0        | 0    | 3         | 10,3 | 1          | 2,9  | 0         | 0    |
| холестаза                        | 2        | 14,3 | 9         | 31,0 | 15         | 44,1 | 0         | 0    |
| диффузные изменения печени       | 0        | 0    | 4         | 13,8 | 3          | 8,8  | 5         | 19,2 |
| очаговое образование печени      | 0        | 0    | 3         | 10,3 | 2          | 5,9  | 3         | 11,5 |
| гепатомегалия                    | 0        | 0    | 1         | 3,4  | 2          | 5,9  | 2         | 7,7  |
| спленомегалия                    | 0        | 0    | 1         | 3,4  | 0          | 0    | 0         | 0    |
| киста левой / правой почки       | 2        | 14,3 | 6         | 20,7 | 5          | 14,7 | 1         | 3,8  |
| кальциноз бляшек аорты           | 1        | 7,1  | 0         | 0    | 0          | 0    | 0         | 0    |
| увеличение регионарных л / узлов | 2        | 14,3 | 2         | 6,9  | 5          | 14,7 | 1         | 3,8  |
| асцит                            | 1        | 7,1  | 0         | 0    | 3          | 8,8  | 2         | 7,7  |
| стеноз привратника               | 0        | 0    | 1         | 3,4  | 0          | 0    | 0         | 0    |
| МКБ                              | 0        | 0    | 1         | 3,4  | 0          | 0    | 0         | 0    |

Полученные данные позволили определить степень тяжести структурных изменений ПЖ по Кембриджской классификации (табл. 4.12). По данным КТ структурные изменения ПЖ легкой степени установлены у 8,7% больных, средней - 18,5%, тяжелой - 71,8%.

При межгрупповом анализе выявлена однонаправленность распределения больных по этому критерию в I, II и IV группах. Так, у подавляющего большинства пациентов этих групп выявлены тяжелые структурные изменения ПЖ (71,4%, 86,2% и 92,3%, соответственно).

Таблица 4.12 – Степень тяжести структурных изменений поджелудочной железы, выявленные на КТ (по Кембриджской классификации)

| Степень тяжести | Группа больных |      |           |       |            |      |           |        | Всего (n=103) |      |
|-----------------|----------------|------|-----------|-------|------------|------|-----------|--------|---------------|------|
|                 | I (n=14)       |      | II (n=29) |       | III (n=34) |      | IV (n=26) |        |               |      |
|                 | n              | %    | n         | %     | n          | %    | n         | %      | n             | %    |
| легкая          | 3              | 21,4 | 0         | 0     | 6          | 17,7 | 0         | 0      | 9             | 8,7  |
| средняя         | 1              | 7,1* | 4         | 13,8# | 13         | 38,2 | 2         | 7,7**  | 19            | 18,5 |
| тяжелая         | 10             | 71,4 | 25        | 86,2# | 15         | 44,1 | 24        | 92,3** | 74            | 71,8 |

Примечания:

1. # -  $\chi^2 = 3,58$ ,  $p = 0,059$  - достоверность различий с III группой;
2. \* -  $\chi^2 = 3,26$ ,  $p = 0,071$  - достоверность различий с III группой;
3. \*\* -  $\chi^2 = 5,79$ ,  $p = 0,016$  - достоверность различий с III группой.

Частота выявления структурных изменений средней степени тяжести также достоверно по группам не отличалась и составляла 7,1%, 13,8% и 7,7% соответственно. У больных III группы почти с одинаковой частотой были тяжелая (44,1%) и средней (38,2%) степени структурные изменения ПЖ. Легкая степень определялась только у больных I (21,4%) и III (17,7%) групп.

При анализе корреляционных взаимосвязей данных, полученных при КТ, подтверждено, что в I группе больных в развитии ХП имели значения злоупотребления пищей и алкоголем, что подтверждено прямой связью этих показателей с увеличением размеров ПЖ ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,024$ ). О значительном влиянии заболевания на состояние больного свидетельствовали положительная связь снижения массы тела с проявлениями ХП (увеличение диаметра ГПП ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,05$ ), камни ГПП ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,024$ ), степень заболевания по Кембриджской классификации ( $r = -0,58$ ;  $p = 0,039$ ). Значительным отягчающим фактором развития ХП были нарушения в иммунной системе, что подтверждено прямой связью увеличение размеров ПЖ с индексом иммунорегуляции Тх/Тс ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,029$ ), уровнем ЦИК ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,032$ ), увеличением тяжести структурных изменений ПЖ по Кембриджской классификации и уровнем провоспалительных цитокинов IL-10 ( $r = 0,87$ ;  $p = 0,005$ ). Показано значение в развитии холестаза (по содержанию ЩФ) увеличения размеров ПЖ ( $r = 0,97$ ;  $p = 0,004$ ), наличия псевдокист ( $r = 0,87$ ;  $p = 0,051$ ). К увеличению размеров ПЖ приводили псевдокисты ее паренхимы ( $r = 0,88$ ;  $p = 0,046$ ).

Во II группе больных ХП о значении иммунной системы в развитии камней паренхимы/протоков ПЖ свидетельствует отрицательная корреляционная связь увеличения размеров ПЖ с уровнем литостатина - Reg-1 $\alpha$  ( $r = -0,74$ ;  $p = 0,054$ ) и положительная - уровнем CD4<sup>+</sup> ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,03$ ). О развитии кальцификатов при выраженных изменениях паренхимы ПЖ и длительном течении ХП свидетельствует и положительная связь наличия кальцификатов с уровнем атрофии паренхимы ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,05$ ). Установлен высокий уровень совпадения данных определения структурных изменений ПЖ методом ЭРХПГ и КТ, что подтверждено высоким уровнем корреляционной связи размеров ГПП, выявленных этими методами ( $r = 0,88$ ;  $p = 0,00006$ ). Сопоставимыми были размеры отделов ПЖ по данным УЗИ ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,0002$ ) и КТ ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,05$ ), размеры ГПП ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,03$ ).

Анализ корреляционных взаимосвязей в III группе больных показал однонаправленность оценки структурных изменений ПЖ при ЭРХПГ и КТ

(замедление эвакуации контраста из ГПП при ЭРХПГ определялось при увеличении размеров псевдокисты по данным КТ ( $r = -0,89$ ;  $p = 0,04$ )), УЗИ и КТ (толщина стенки холедоха и содержание ЖП коррелировали с параметрами ПЖ, а именно диаметр ГПП ( $r = 0,92$ ;  $p = 0,03$ ) и тяжесть структурных изменений ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,002$ )). О значении состояния билиарной системы в развитии ХП также свидетельствовала прямая связь уровня В-ЛП и ГГТП с диаметром ГПП ( $r = -0,71$ ;  $p = 0,006$  и  $r = -0,80$ ;  $p = 0,05$  соответственно).

При ХП, осложненном образованием псевдокисты (IV группа), отмечено увеличение размеров ПЖ при наличии камней в ЖП ( $r = 0,95$ ;  $p = 0,05$ ). В развитии псевдокист также имело значение нарушения иммунорегуляции по данным Т/В индекса ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,002$ ), а при увеличении размера псевдокисты отмечалось повышение уровня провоспалительного IL-10 ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,05$ ). Состояние печени в этой группе также имело значение в развитии ХП, о чем свидетельствовала прямая связь уровня В-ЛП, холестерина, ЖК, ГГТП с увеличением размеров ПЖ ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,001$ ) и диаметра ГПП ( $r = 0,80$ ;  $p = 0,01$ ). Влияние процессов ПОЛ (по уровню МДА) на образование псевдокист при ХП подтверждается прямой связью этих показателей ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,05$ ). При ХП, осложненном псевдокистой, отмечается связь уровня эндогенной интоксикации (по уровню МСМ210) с выраженностью структурных изменений ПЖ (по диаметру ГПП), ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,015$ ). В этой группе также установлено соответствие данных, полученных при ЭРХПГ, УЗИ и КТ по размерам ГПП ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,03$  и  $r = 0,56$ ;  $p = 0,029$  соответственно).

Большое количество корреляционных связей между показателями КТ, характеризующими структурные изменения ПЖ, ЭРХПГ и УЗИ свидетельствует о том, что эти методы диагностики наиболее информативны при выраженных структурных изменениях паренхимы и протоков ПЖ. При сопоставлении данных КТ и УЗИ получены следующие результаты: полное совпадение диагнозов было в 64,7% случаев, частичное несовпадение – в 28,5%, полное расхождение – в 6,8%. Полученные данные подтверждают наибольшую чувствительность в диагностике структурных изменений ПЖ метода КТ. У больных ХП для определения

осложненных форм, наличия изменений ГПП, особенно нарушений его проходимости, наличии связи протока с псевдокистой проводилась ЭРХПГ.

#### 4.3. Состояние панкреатобилиарных протоков по данным эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии

При проведении эндоскопического исследования состояния пищевода, желудка и ДПК обращали внимание на особенности, которые могли бы свидетельствовать о патологии близлежащих органов, в т.ч. и ПЖ. Так, при обследовании 77 больных ХП в одном случае выявлена деформация просвета желудка по задней стенке, характерная для кисты ПЖ (больной было проведено наружное дренирование кисты под УЗ-контролем с последующим оперативным лечением). Деформация просвета ДПК определялась у 8 больных (10,4 %) за счет сдавления извне, у 17 (22,1%) - рубцовая. У 2 больных, у которых выявили деформацию просвета ДПК за счет сдавления извне, по данным КТ - обнаружена псевдокиста головки ПЖ. В этих случаях было проведено внешнее чрескожное дренирование псевдокисты и одномоментное внутреннее эндоскопическое дренирование (цистодуоденостомия). У 49,4% больных обнаруживали гастропатию, у большинства из них (66,7%) - с признаками обострения, воспалительные изменения СО ДПК выявлены в 48,1% случаев (табл. 4.13).

ЭРХПГ для определения состояния панкреатобилиарных протоков проведена 96 больным. ГПП контрастирован у 83 больных (86,5%), желчевыводящие протоки - у 72 (75,0%). Одновременное контрастирование билиарной системы и протоков ПЖ достигнуто у 59 больных (61,5%). Метод начинали с осмотра слизистой оболочки ДПК и ее большого сосочка. Деформация просвета ДПК отмечена у 14,6% больных за счет сдавления извне. Малый дуоденальный сосок был найден у 4 (4,2%) больных. Нормальное устье БДС - в виде углубления - определяли у подавляющего большинства больных (78,1%), увеличенное - в 19,8% случаев (по одному случаю в каждой группе).

Таблица 4.13 – Характер патологических изменений СО ДПК у больных (n = 77)

| Характер патологических изменений        | Количество больных | %         |
|--|--------------------|-----------|
| гастропатия диффузная / антральный отдел | 26/38              | 33,8/49,4 |
| дуоденопатия                             | 37                 | 48,1      |
| эзофагит                                 | 28                 | 36,4      |
| деформация луковицы ДПК                  | 17                 | 22,1      |
| признаки анемии                          | 6                  | 7,8       |
| ДГР                                      | 19                 | 24,7      |
| папиллит                                 | 1                  | 1,3       |

У двух больных (2,1%) устье сосочка было уменьшено, однако, эти изменения не помешали законтрастировать ГПП, а желчевыводящая система была законтрастирована у одного больного. У большинства больных продольная складка была умеренно выраженной - 84,4%, деформированной - в 3,1%. Воспаление СО БДС (гиперемия) выявлено в 9,4% больных.

При сравнительном анализе данных в группах больных установлено, что большинство показателей не имели достоверных различий по группам. В III группе чаще выявляли деформацию просвета ДПК - у 20,6% за счет сдавления извне, у 6,9% - рубцовую. При различных формах ХП ЭРХПГ позволяла выявить изменения в протоковой системе ПЖ. ГПП законтрастирован у 83 больных (86,5%). У большинства больных тип расположения его был восходящий (80,9%), в редких случаях сигмовидный - 13,2%, горизонтальный - 5,9%. Данные, полученные при изучении патологических изменений панкреатобилиарных протоков представлены в табл. 4.14.

При ЭРХПГ выявляли изменения, характерные для больных ХП. Диаметр ГПП был изменен у 65,1% больных.

Таблица 4.14 – Изменения панкреатобилиарных протоков у больных

| Показатель                            | I группа<br>(n=12) |      | II группа<br>(n=26) |      | III группа<br>(n=34) |      | IV группа<br>(n=24) |      |
|---------------------------------------|--------------------|------|---------------------|------|----------------------|------|---------------------|------|
|                                       | а.ч.               | %    | а.ч.                | %    | а.ч.                 | %    | а.ч.                | %    |
| 1                                     | 2                  | 3    | 4                   | 5    | 6                    | 7    | 8                   | 9    |
| <b>Главный панкреатический проток</b> |                    |      |                     |      |                      |      |                     |      |
| законтрастировано                     | 8                  | 66,8 | 21                  | 80,8 | 32                   | 94,1 | 22                  | 91,7 |
| диаметр:                              |                    |      |                     |      |                      |      |                     |      |
| - нормальный                          | 1                  | 12,5 | 1                   | 4,8  | 15                   | 46,9 | 12                  | 54,6 |
| - сужен                               | 0                  | 0    | 0                   | 0    | 1                    | 3,1  | 0                   | 0    |
| - расширен                            | 7                  | 87,5 | 20                  | 95,2 | 16                   | 50,0 | 10                  | 45,5 |
| диаметр, (M±m), мм                    | 7,9±0*             |      | 7,8±0*              |      | 3,9±0,1              |      | 3,8±0,1             |      |
| расширен (M±m), мм                    | 8,6±0,9*           |      | 8,0±0,7*            |      | 5,3±0,4              |      | 5,4±0,6             |      |
| контур:                               |                    |      |                     |      |                      |      |                     |      |
| - ровный                              | 3                  | 37,5 | 8                   | 38,1 | 20                   | 62,5 | 14                  | 63,6 |
| - неровный,<br>зазубренный            | 5                  | 62,5 | 5                   | 23,8 | 6                    | 18,8 | 4                   | 18,2 |
| - четкоподобный                       | 0                  | 0    | 8                   | 38,1 | 6                    | 18,8 | 4                   | 18,2 |
| депо контраста                        | 1                  | 12,5 | 2                   | 9,5  | 4                    | 12,5 | 7                   | 31,8 |
| - камень                              | 3                  | 37,5 | 2                   | 9,5  | 0                    | 0    | 0                   | 0    |
| - камни                               | 0                  | 0    | 2                   | 9,5  | 0                    | 0    | 0                   | 0    |
| кальцификаты<br>паренхимы             | 3                  | 37,5 | 7                   | 33,3 | 2                    | 6,3  | 0                   | 0    |
| <b>Холедох</b>                        |                    |      |                     |      |                      |      |                     |      |
| законтрастирован                      | 11                 | 91,7 | 18                  | 69,2 | 26                   | 76,5 | 17                  | 70,8 |
| диаметр:                              |                    |      |                     |      |                      |      |                     |      |
| - без изменений                       | 5                  | 45,5 | 8                   | 44,4 | 17                   | 63,4 | 13                  | 76,5 |
| - расширенный                         | 2                  | 18,2 | 6                   | 33,3 | 4                    | 15,4 | 1                   | 5,9  |

Продолж. табл. 4.14

| 1                           | 2        | 3    | 4          | 5    | 6         | 7    | 8      | 9    |
|-----------------------------|----------|------|------------|------|-----------|------|--------|------|
| (M±m), мм                   | 11,0±1,0 |      | 12,17±0,83 |      | 11,5±0,29 |      | 12,0±0 |      |
| терминальный отдел<br>сужен | 5        | 45,5 | 9          | 50,0 | 7         | 26,9 | 4      | 23,5 |
| эвакуация контраста         |          |      |            |      |           |      |        |      |
| - нет                       | 5        | 41,7 | 0          | 0    | 3         | 8,8  | 2      | 8,3  |
| - вялая                     | 2        | 16,7 | 7          | 26,9 | 7         | 20,6 | 5      | 20,8 |
| - сохранена                 | 1        | 8,3  | 6          | 57,7 | 15        | 44,1 | 10     | 41,7 |
| - выражена                  | 3        | 25,0 | 8          | 26,9 | 7         | 20,6 | 6      | 25,0 |

Примечание. \* - достоверность различий между показателями ( $p = 0,03$ )

Одним из наиболее частых изменений, которые выявляли по данным ЭРПХГ, было расширение протока ПЖ - в 63,9% случаев, в среднем до  $(5,2±0,3)$  мм. В 1,2% случаев - панкреатический проток была сужен, у остальных (34,9%) - диаметр его был неизменен (рис. 4.11).

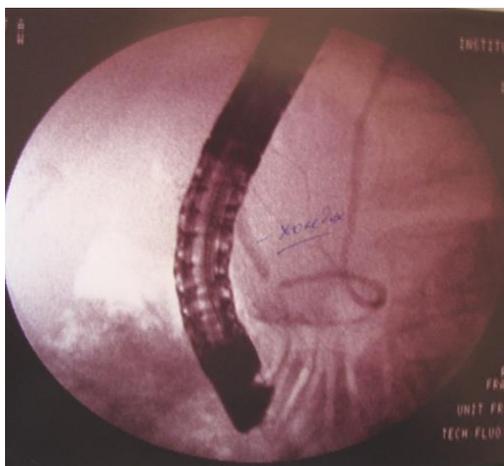


Рисунок 4.11 – Холангиопанкреатограмма. ГПП не расширен

У больных с расширенным или неравномерным диаметром ГПП почти у половины случаев (45,8%) контур его был неровным, зазубренным или четкоподобным (37,7% и 34,0%, соответственно). Отмечали локальное

расширение ГПП с участками стенозирования (66,0%) или тотальное расширение всех отделов (34,0%).

ГПП был сужен у 15,7% больных, достоверно чаще - у больных III группы (10,8%,  $\chi^2 = 3,87$ ,  $p = 0,049$ ) за счет воспалительных и фиброзных изменений паренхимы ПЖ. Сужение панкреатического протока в области головки с последующим расширением его в теле и хвосте ПЖ выявлено у 9,6% случаев, что свидетельствовало о патологических изменениях паренхимы (чаще всего причиной этого были псевдокисты (62,5% из указанных случаев), сдавливающие проток, в остальных - фиброзные изменения и индуративный панкреатит). Сужение протока ПЖ на всем протяжении отмечено в единичных случаях (1,2%). У 14 больных (16,9%) выявлено депо контраста, свидетельствующее о наличии псевдокисты, которая локализовалась с одинаковой частотой 35,7% в головке и в теле, а в 28,6% случаев - в хвосте ПЖ. Кальцификаты в паренхиме ПЖ определяли у 13,6% больных и конкременты внутри ее протока у 8,4% при расширении ГПП, что позволило подтвердить диагноз обструктивного или кальцифицирующего ХП. Лишь в одном случае при наличии конкремента в ГПП диаметр последнего был в пределах нормы. Степень расширения ГПП не зависела от диаметра камней в его просвете. У 5 больных (5,7%), когда панкреатический проток не удалось законтрастировать, диагноз ХП было подтвержден, так как на рентгенограмме визуализировались кальцификаты в области паренхимы ПЖ.

При сравнительном анализе полученных данных в группах больных выявлены достоверные различия в отношении диаметра ГПП - в I ((7,88±1,10) мм, 95% ДИ: 5,291-10,459) и II ((7,71±0,70) мм 95% ДИ: 6,204-9,225) группах больных он был значительно больше, по сравнению с III ((3,86±0,30) мм, 95% ДИ: 3,226-4,493) и IV ((3,81±0,40) мм, 95% ДИ: 2,946-4,690), ( $p < 0,025$  и  $0,005$ ,  $p < 0,05$  и  $0,005$ , соответственно).

Частота расширения ГПП также была достоверно выше в I и II группах больных по сравнению с III ( $\chi^2 = 10,37$ ,  $p = 0,03$ ;  $\chi^2 = 19,09$ ,  $p = 0,0008$ ) и IV ( $\chi^2 = 7,38$ ,  $p = 0,06$ ;  $\chi^2 = 17,97$ ,  $p = 0,001$ ), соответственно, так что в III и IV группах

неизмененный ГПП обнаружен у половины больных. Множественные конкременты ГПП обнаружены только во II группе больных, но размеры их были маленькими, поэтому их наличие не сопровождалась дилатацией ГПП.

Сужение панкреатического протока в области головки с последующим расширением ее в области тела и хвоста ПЖ определялось в 4 и 3 раза чаще у больных III и IV групп, соответственно. Так, в III группе сужение панкреатического протока в области головки ПЖ выявлено у 12,5% больных (за счет фиброзных изменений); в IV группе ГПП сужен в области головки у 13,6%, у которых по данным УЗИ и КТ выявлены кисты головки ПЖ.

На панкреатограмме расширенный проток ПЖ в сочетании с вирсунголитиазом обнаружен в 37,5% случаев в I группе больных (что было причиной обструкции ГПП) и в 14,3% - во II. В 3 случаях вирсунголитиаза была выполнена ЭПСТ и проводилась ревизия протока корзинкой Dormia, но конкременты удалить удалось лишь у одного больного. Чередование суженных и расширенных участков протока ПЖ по типу "цепи озер" отмечено чаще всего во II группе (у 38,1% больных), и почти с одинаковой частотой в III и IV группах - 18,8 и 18,2% соответственно ( $p > 0,05$ ) (рис. 4.12).

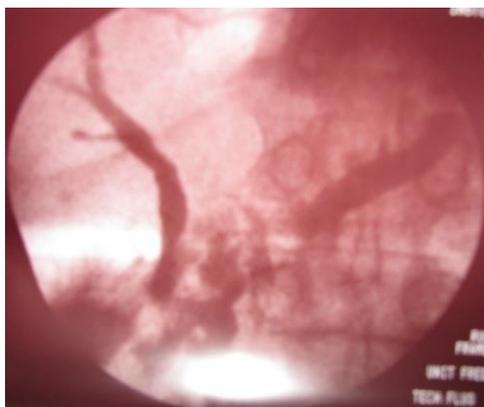


Рисунок 4.12 – Холангиопанкреатограмма. ГПП расширен

Депозит контраста выявляли с наибольшей частотой у больных IV группы 31,8%, что свидетельствовало о наличии кисты в паренхиме ПЖ, которая локализовалась с одинаковой частотой в головке и теле ПЖ - 9,1%, в хвосте - 13,6%. В I, II и III группах депозит контраста выявили у небольшого количества

пациентов (12,5%, 9,5% и 12,5%, соответственно). Установление связи полости псевдокисты с протоком ПЖ (16,9%) имело решающее значение для определения дальнейшей тактики лечения ХП (рис. 4.13).

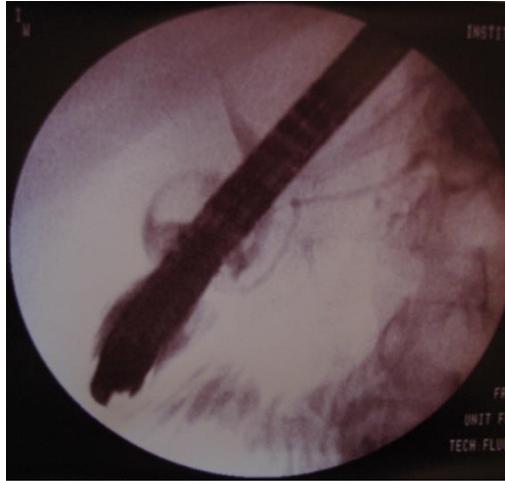


Рисунок 4.13 – Холангиопанкреатограмма. Полость кисты, соединяющаяся с вирсунговым протоком

"Обрыв" / стриктуру ГПП чаще всего обнаруживали в IV группе больных (22,7%), преимущественно на уровне тела железы (13,6%), в 1,6 раза реже - во II группе (14,2% и 9,5% соответственно), в 2,4 раза реже - в III группе (3,1% и 6,3% соответственно) (рис. 4.14). Однако, если во II и III группах стриктура была обусловлена чаще сдавлением извне за счет кальцификации паренхимы ПЖ или ее фибротических изменений, то в IV группе это было обусловлено наличием псевдокист паренхимы ПЖ, сдавливающих проток.

Анализ состояния билиарных протоков показал, что у большинства больных ХП (59,7%) состояние желчных протоков не изменено. Но в 26 случаях (36,1%) интрапанкреатическая часть общего желчного протока была суженной или отодвинутой извне, вследствие ее сдавления фиброзно- и кистозно-измененными тканями ПЖ (рис. 4.15).

Расширение холедоха обнаружены у 13 больных (18,1% случаев), без достоверной разницы по группам. Стриктура холедоха выявлена у 6,8% больных - в редких случаях у больных I, II и IV групп, и была обусловлена наличием кальцинатов в ГПП и псевдокист паренхимы, соответственно. Конкременты в

холедохе обнаружены у одного больного II группы и одного - III. У большинства больных (77,7%) эвакуация контраста была сохраненной или выраженной, у 39,2% - замедленной и у 13,9% - эвакуация контраста не определялась.

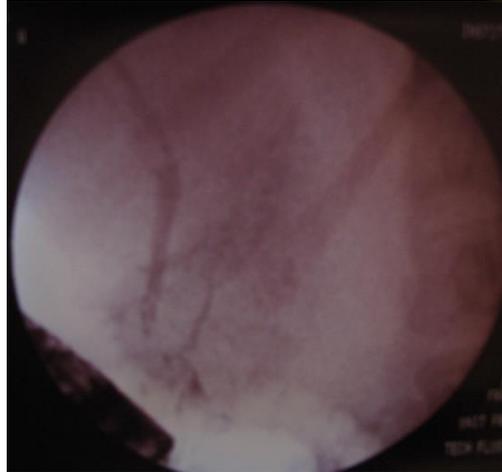


Рисунок 4.14 – Холангиопанкреатограмма. Обрыв ГПП

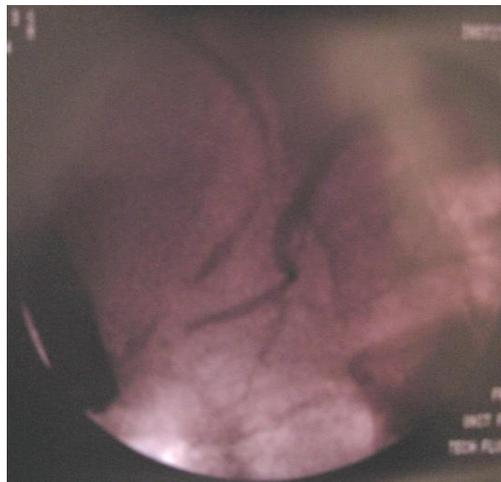


Рисунок 4.15 – Холангиопанкреатограмма. Сужение и сдавление холедоха за счет кисты ПЖ

Таким образом, при ЭРХПГ выявлена следующая патология (рис. 4.16).

С целью профилактики панкреатита больным перед ЭРХПГ вводили ректально индометацин, после процедуры аспирировали контрастное вещество с ГПП.

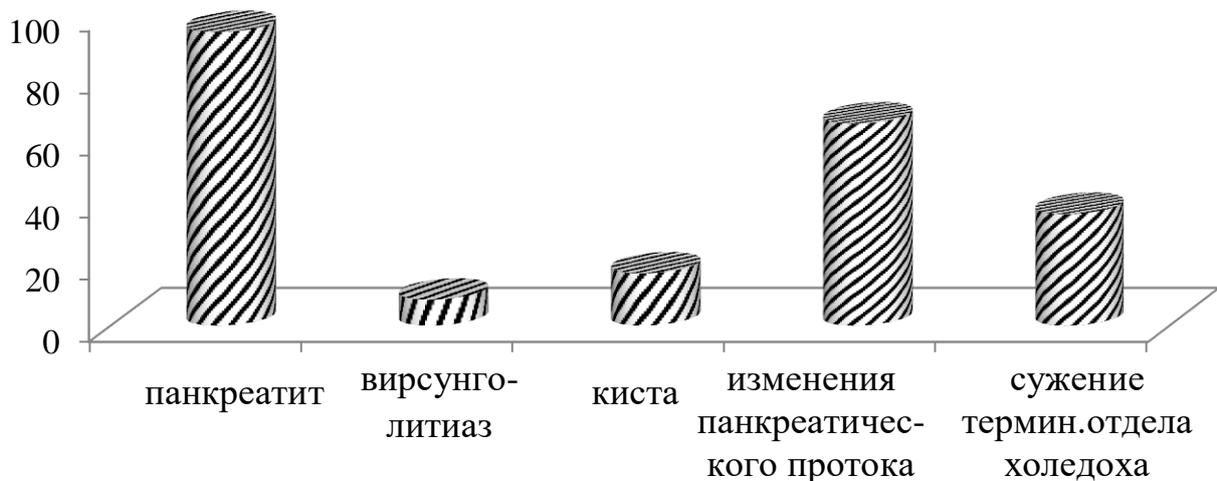


Рисунок 4.16 – Структура патологии, выявленной при ЭРХПГ

Полученные данные позволили определить степень тяжести структурных изменений ПЖ по Кембриджской классификации (табл. 4.15).

Таблица 4.15 – Степень тяжести структурных изменений поджелудочной железы, выявленных при ЭРХПГ (по Кембриджской классификации)

| Степень тяжести | Группа больных |      |           |       |            |       |           |      | Всего (n=83) |      |
|-----------------|----------------|------|-----------|-------|------------|-------|-----------|------|--------------|------|
|                 | I (n=8)        |      | II (n=21) |       | III (n=32) |       | IV (n=22) |      |              |      |
|                 | n              | %    | n         | %     | n          | %     | n         | %    | n            | %    |
| легкая          | 1              | 12,5 | 0         | 0     | 5          | 15,6  | 4         | 18,2 | 10           | 12,1 |
| средняя         | 1              | 12,5 | 3         | 14,3  | 17         | 53,1# | 5         | 22,7 | 26           | 31,3 |
| тяжелая         | 6              | 75,0 | 18        | 85,7* | 10         | 31,3  | 13        | 59,1 | 47           | 56,6 |

Примечания:

1. # -  $\chi^2 = 6,57$  и  $\chi^2 = 3,81$ ,  $p = 0,01$  и  $p = 0,051$  - достоверность различий с II и IV группами, соответственно;

2. \* -  $\chi^2 = 12,99$ ,  $p = 0,0003$  - достоверность различий с III группой

По данным ЭРХПГ структурные изменения ПЖ по Кембриджской классификации легкой степени выявлены у 12,1% больных, средней - 31,3%, тяжелой - 56,6%.

При межгрупповом анализе выявлена однонаправленность распределения больных по этому критерию в I, II и IV группах. Так, у подавляющего большинства пациентов этих групп установлены тяжелые структурные изменения ПЖ (75,0%, 85,7% и 59,1%, соответственно). Частота выявления структурных изменений средней степени тяжести у больных I, II и IV групп также достоверно не отличалась и составляла 12,5%, 14,3% и 22,7%, соответственно. А вот у больных III группы преобладала средняя (53,1%) степень структурных изменений ПЖ по данным ЭРХПГ, тяжелую выявляли несколько реже - 31,3%, с наименьшей частотой выявлена легкая - 15,6%.

При анализе корреляционных коэффициентов у больных I группы наличие в анамнезе злоупотребления алкоголем имело связь с развитием кальцификатов паренхимы ПЖ ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,01$ ), при этом у больных отмечалось снижение массы тела ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,02$ ). Со значительными структурными изменениями ПЖ связано учащение стула ( $r = 0,74$ ;  $p = 0,033$ ) и выраженность болевого синдрома ( $r = -0,74$ ;  $p = 0,036$ ). Обнаружены множественные корреляционные связи между структурными изменениями ПЖ и показателями иммунной системы - REG-1 $\alpha$  ( $r = -0,94$ ;  $p = 0,05$ ), CD3 + ( $r = 0,79$ ;  $p = 0,001$ ), CD8 + ( $r = 0,80$ ;  $p = 0,001$ ), CD4 + ( $r = 0,82$ ,  $p = 0,03$ ). Значительные структурные изменения ПЖ, которые выявлены при ЭРХПГ, имели зависимость от уровня эндогенной интоксикации - МСМ ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,01$ ), метаболических изменений Х-ЛП ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,03$ ), Са ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,028$ ) и нарушений АОЗ - СОД ( $r = 0,77$ ;  $p = 0,04$ ).

Наибольшее количество корреляционных связей установлено во II группе больных ХП: отмечено, что каниюляция ГПП усложняется при сигмовидном его расположении, при сдавлении просвета ДПК ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,03$ ). В последнем случае и при наличии воспалительных изменений СО ДПК растет вероятность сужения ГПП ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,01$ ). В случаях деформации продольной складки возрастает вероятность связи псевдокисты с ГПП ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,001$ ). Корреляционной связью подтверждено значение ЖКБ в развитии ХП, а именно -

у больных ЖКБ в анамнезе отмечено прямую связь с частотой развития конкрементов в ГПП ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,02$ ). О важной роли иммунной системы в развитии и течении ХП свидетельствуют множественные корреляционные связи структурных изменений ПЖ и показателей иммунитета TGF-1 $\beta$  ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,022$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,029$ ), REG-1 $\alpha$  ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,037$ ), CD3 + ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,04$ ). Морфологический показатель выраженности воспаления связан с изменением контура ГПП ( $r = -0,72$ ;  $p = 0,0058$ ) и его дилатацией ( $r = -0,86$ ;  $p = 0,042$ ).

Расширение ГПП имело зависимость от метаболических изменений, что подтверждено корреляционными связями уровня Cu ( $r = 0,74$ ;  $p = 0,008$ ) и Ca ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,037$ ) и от уровня эндогенной интоксикации ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,024$ ). При повышении уровня х-ЛП отмечено наличие кальцинатов в ГПП ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,019$ ), а кальцификаты образовывались на фоне фиброза паренхимы ПЖ ( $r = -0,38$ ;  $p = 0,05$ ).

В III группе выявлены корреляционные связи показателей иммунной системы (CD19 +, регуляторного индекса T / B) и изменения контура ГПП по данным ЭРХПГ ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,002$ ), с нарастанием выраженности фиброза связаны изменения ГПП, что подтверждают корреляции с иммунологическими показателями - TGF-1 $\beta$  ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,01$ ) и биохимическими - ОП<sub>бсв</sub> ( $r = -0,84$ ;  $p = 0,036$ ). А наличие стриктуры ГПП отмечено при нарушении коэффициента ЦП/МДА, характеризующего состояние системы ПОЛ-АОЗ ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,007$ ). Атрофия паренхимы ПЖ (по морфологическим показателям) влияла на отток секрета ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,025$ ).

Аналогичные корреляционные связи установлены и у больных IV группы по роли иммунной системы в развитии и течении ХП по показателям, которые имели связь с нарушениями структуры ПЖ, наличием депо контраста (псевдокисты ПЖ) - лактоферрин ( $r = 0,83$ ;  $p = 0,005$ ), ЦИК ( $r = 0,69$ ;  $p = 0,024$ ), T / ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,017$ ), T<sub>x</sub> / T<sub>c</sub> ( $r = 0,63$ ;  $p = 0,019$ ), CD19 + ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,02$ ), TGF-1 $\beta$  ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,026$ ), REG-1 $\alpha$  ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,033$ ). Кроме того, при изменении коэффициента ЦП/МДА, что свидетельствует о нарушении системы ПОЛ-АОЗ, выявляли депо контраста ( $r = 0,70$ ;  $p = 0,024$ ).

Проведение ЭРХПГ сопровождалось осложнениями (2,4%): в одном случае наблюдали транзиторную гиперамилазурию, которая сопровождалась в первые сутки умеренной болью в эпигастрии и исчезала самостоятельно, во втором случае после сфинктеротомии возникло незначительное кровотечение, которое остановлено консервативными методами.

Было проведено сопоставление данных, полученных при УЗИ, ЭРХПГ и КТ и определена чувствительность и специфичность каждого метода в диагностике различных форм ХП (табл. 4.16).

Таблица 4.16 – Чувствительность и специфичность инструментальных методов в диагностике клинко-морфологических форм хронического панкреатита

| Группа | УЗД              |               | КТ               |               | ЭРХПГ            |               |
|--------|------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|---------------|
|        | чувствительность | специфичность | чувствительность | специфичность | чувствительность | специфичность |
| I      | 78,8             | 64,6          | 98,6             | 96,5          | 97,1             | 96,7          |
| II     | 93,8             | 85,6          | 95,1             | 88,5          | 95,0             | 89,2          |
| III    | 73,5             | 67,8          | 89,1             | 85,7          | 80,4             | 65,3          |
| IV     | 92,3             | 88,5          | 98,2             | 94,7          | 79,4             | 52,4          |

Определено, что применение УЗИ имеет самую высокую чувствительность и специфичность при кальцифицирующей (93,8% и 85,6%) и кистозной (92,3% и 88,5%) формах ХП, для диагностики других форм необходимо дополнительно применять КТ и, при необходимости, ЭРХПГ.

Для получения полной картины особенностей изменений паренхимы ПЖ у обследованных больных проводилось морфологическое исследование ткани ПЖ.

#### 4.4. Морфологические особенности состояния поджелудочной железы при клинико-морфологических формах хронического панкреатита

Известно, что длительно существующий ХП приводит к выраженным морфологическим изменениям ПЖ, проявляющимся фиброзированием паренхимы, кальцификацией, и наличием постнекротических псевдокист.

У обследованных больных воспалительная инфильтрация, как правило, носила скудный очаговый характер и была представлена лимфоцитами, плазмócитами (табл. 4.17).

Таблица 4.17 – Морфологические изменения поджелудочной железы у больных

| показатель                                  | Группа больных |      |            |      |             |      |            |      |
|---|----------------|------|------------|------|-------------|------|------------|------|
|   | I (n= 10)      |      | II (n= 21) |      | III (n= 13) |      | IV (n= 16) |      |
|   | n              | %    | n          | %    | n           | %    | n          | %    |
| <b>характер воспалительной инфильтрации</b> |                |      |            |      |             |      |            |      |
| лимфоидные фолликулы                        | 1              | 10,0 | 4          | 16,7 | 2           | 15,4 | 1          | 6,3  |
| лимфоцитарная инфильтрация                  |                |      |            |      |             |      |            |      |
| - перидуктальная                            | 3              | 30,0 | 7          | 33,3 | 3           | 23,1 | 6          | 37,5 |
| - периневральная                            | 2              | 20,0 | 5          | 23,8 | 2           | 15,4 | 4          | 25,0 |
| изменения эпителия протоков                 | 2              | 20,0 | 5          | 23,8 | 0           | 0    | 0          | 0    |
| <b>поражения нервных стволов</b>            |                |      |            |      |             |      |            |      |
| отек и набухание миелиновых оболочек        | 3              | 30,0 | 4          | 16,7 | 1           | 7,7  | 2          | 12,5 |
| периневральный фиброз                       | 5              | 50,0 | 14         | 66,7 | 2           | 15,4 | 1          | 6,3  |

У 13,3% больных выявлялись в незначительном количестве лимфоидные фолликулы (без достоверных различий частоты их выявления по группам). Только у трети больных обнаруживали перидуктальную и периневральную лимфоцитарную инфильтрацию, которая подтверждала наличие воспаления. Чаще всего такие признаки обнаружены у больных IV группы, что совпадает с клиническими данными.

Поражение нервных стволов проявлялось отеком и набуханием безмиелиновых оболочек в 10,0% случаев и периневральным фиброзом в 36,7%. Достоверных различий частоты выявления этих признаков по группам не установлено, но чаще всего такие изменения выявлялись у больных I и II групп, что обуславливало у них выраженность болевого синдрома. При гистологическом исследовании пораженной ацинарной ткани выявляли вакуольную дистрофию клеток, частичную или полную атрофию (табл. 4.18).

Таблица 4.18 – Частота выявления и выраженность воспаления и атрофии поджелудочной железы в зависимости от формы ХП

| Показатель             | Группа больных |      |           |      |            |      |           |      |
|------------------------|----------------|------|-----------|------|------------|------|-----------|------|
|                        | I (n=10)       |      | II (n=21) |      | III (n=13) |      | IV (n=16) |      |
|                        | n              | %    | n         | %    | n          | %    | n         | %    |
| 1                      | 2              | 3    | 4         | 5    | 6          | 7    | 8         | 9    |
| хроническое воспаление |                |      |           |      |            |      |           |      |
| 0                      | 4              | 40,0 | 8         | 38,1 | 4          | 30,8 | 5         | 31,2 |
| 1                      | 6              | 60,0 | 6         | 28,6 | 9          | 69,2 | 11        | 68,8 |
| 2                      | -              | -    | 6         | 28,6 | -          | -    | -         | -    |
| 3                      | -              | -    | 1         | 4,8  | -          | -    | -         | -    |
| выраженность (балл)    | 0,60±0,16      |      | 1,0±0,21  |      | 0,69±0,13  |      | 0,69±0,12 |      |
| активность воспаления  |                |      |           |      |            |      |           |      |
| 0                      | 4              | 40,0 | 0         | 0    | 10         | 76,9 | 6         | 37,5 |

Продолж. табл. 4.18

| 1                   | 2         | 3    | 4        | 5    | 6          | 7    | 8         | 9    |
|---------------------|-----------|------|----------|------|------------|------|-----------|------|
| 1                   | 6         | 60,0 | 9        | 42,9 | 2          | 15,4 | 9         | 56,3 |
| 2                   | -         | -    | 7        | 33,3 | 1          | 7,7  | 1         | 6,2  |
| 3                   | -         | -    | 2        | 9,5  | -          | -    | -         |      |
| выраженность (балл) | 0,60±0,16 |      | 0,95±0,2 |      | 0,31±0,17* |      | 0,69±0,15 |      |
| атрофия             |           |      |          |      |            |      |           |      |
| 0                   | -         | -    | -        | -    | -          | -    | 2         | 12,5 |
| 1                   | 4         | 40,0 | 9        | 52,4 | 4          | 30,8 | 5         | 31,2 |
| 2                   | 5         | 50,0 | 7        | 33,3 | 4          | 30,8 | 6         | 37,5 |
| 3                   | 1         | 10,0 | 2        | 9,5  | 5          | 38,5 | 3         | 18,8 |
| 4                   | -         | -    | 3        | 14,3 | -          | -    | -         | -    |
| выраженность (балл) | 1,70±0,21 |      | 1,67±0,2 |      | 1,08±0,2*# |      | 1,63±0,24 |      |

Примечания:

1. \* - достоверность различий показателей со II группой ( $p < 0,05$ )
2. # - достоверность различий показателей с I группой ( $p < 0,05$ )

Как видно из табл. 4.18, для больных всех групп характерно наличие хронического воспаления, которое в 33,3% случаев имело признаки обострения. Причем, только у больных II группы выявлена высшая степень выраженности хронического воспаления и его активности ( $p > 0,05$ ).

Атрофические изменения также были характерны для подавляющего большинства больных (96,7%), причем самая высокая их степень выявлена только у больных II группы ( $p < 0,05$ ). По совокупности полученных данных морфологических особенностей состояния поджелудочной железы при различных формах хронического панкреатита установлены различные степени фиброза железы (табл. 4.19). Как видно из табл. 4.19, хотя высшая степень фиброза выявлена у больных I и II групп, однако достоверной разницы по выраженности и частоте выявления фиброза различной степени в группах не установлено.

Таблица 4.19 – Распределение больных различными формами хронического панкреатита по степени фиброза поджелудочной железы

| Показатель                    | Группа больных |      |            |      |             |      |            |      |
|-------------------------------|----------------|------|------------|------|-------------|------|------------|------|
|                               | I (n= 10)      |      | II (n= 21) |      | III (n= 13) |      | IV (n= 16) |      |
|                               | n              | %    | n          | %    | n           | %    | n          | %    |
| 1 степень фиброза             |                |      |            |      | 1           | 7,7  | 3          | 18,8 |
| 2 степень фиброза             | 3              | 30,0 | 4          | 19,0 | 1           | 7,7  | 4          | 25,0 |
| 3 степень фиброза             | 1              | 10,0 | 3          | 14,3 | 5           | 38,5 | 1          | 6,3  |
| 4 степень фиброза             | 6              | 60,0 | 14         | 66,7 | 6           | 46,2 | 8          | 50,0 |
| выраженность фиброза в баллах | 3,38±0,32      |      | 3,43±0,18  |      | 3,23±0,26   |      | 2,88±0,31  |      |

Фиброзные изменения характеризовались однонаправленностью, что подтверждает данные исследователей о том, что, какая бы ни была этиология ХП, изменения ПЖ при этом заболевании ведут к фиброзной (в конечном случае - склерозной) трансформации ткани железы. Легкая I степень фиброза наблюдалась у 6,7% больных. ХП характеризовался перилобулярным фиброзом, отсутствием или слабой атрофией экзокринной паренхимы и сохранением инсул (рис. 4.17).



Рисунок 4.17 – I степень фиброза поджелудочной железы. Перилобулярный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином. x100.

Воспалительный инфильтрат формировали лимфоциты, плазматические клетки, редкие макрофаги (рис. 4.18).

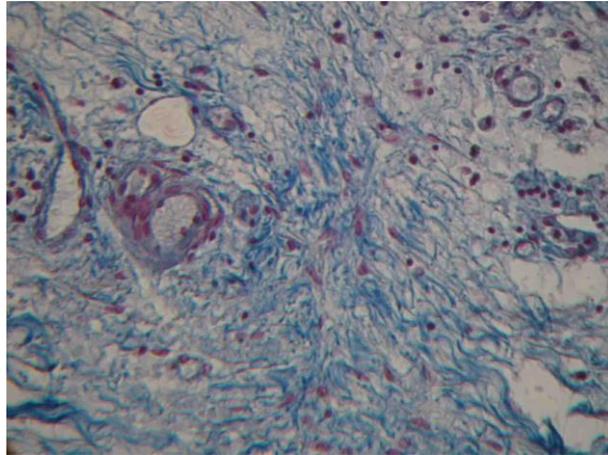


Рисунок 4.18 – I степень фиброза поджелудочной железы. Между пучками волокон расположены сосуды, мононуклеарные клетки. Окраска по Маллори-Слинченко. X 200

II степень фиброза у больных проявлялась умеренным фиброзом паренхимы ПЖ при сохранении ее лобулярной структуры (рис. 4.19). На фоне мелкоочаговой вакуолярной дистрофии ацинарных клеток выявлялись единичные клетки в состоянии апоптоза. Эти ацинарные клетки эозинофильные, имели полигональную форму, с чрезмерно сморщенным базофильным ядром.

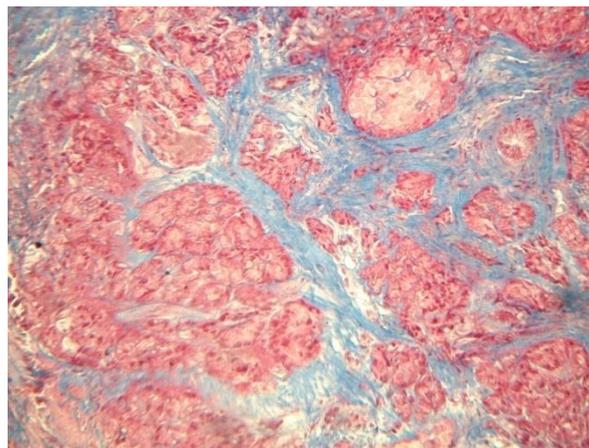


Рисунок 4.19 – II степень фиброза поджелудочной железы. Атрофия ацинарной части железы. Фиброзные септы разделяют доли. Окраска по Маллори-Слинченко. x 100

У 8,3% больных выявлен острый очаговый некроз паренхимы. Характерным для него было набухание и лизис ацинарных клеток, накопление в зоне некроза небольшого количества макрофагов, отек стромы (рис. 4.20, рис. 4.21).

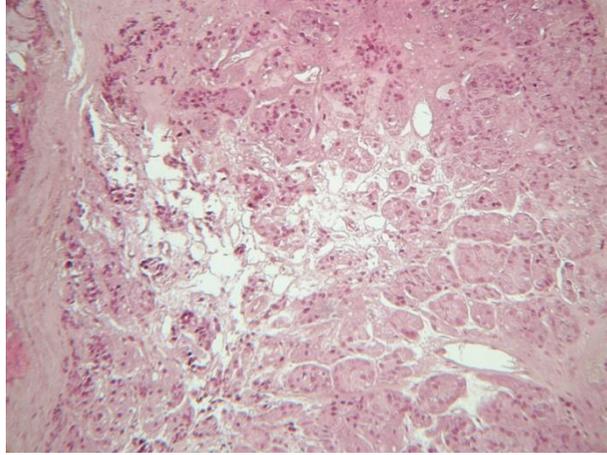


Рисунок 4.20 – II степень фиброза поджелудочной железы. Очаговый некроз. Окраска гематоксилином и эозином. x 100

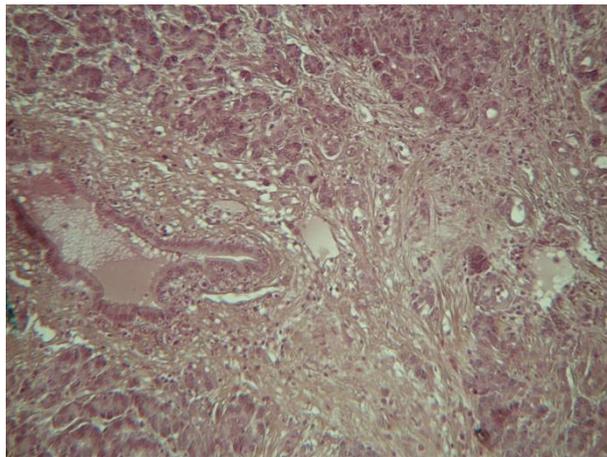


Рисунок 4.21 – II степень фиброза поджелудочной железы. Широкие поля междолевого фиброза, слева - расширенный междоловой проток. Окраска гематоксилином и эозином. x 100

III степень фиброза (высокую степень) установили в 16,7% больных. При этом, экзокринную ацинарную паренхиму разделяли широкие фиброзные поля. В некоторых случаях остатки экзокринной паренхимы лежали между полей жировой ткани, как признаки жировой метаплазии постнекротической части ПЖ (рис. 4.22).

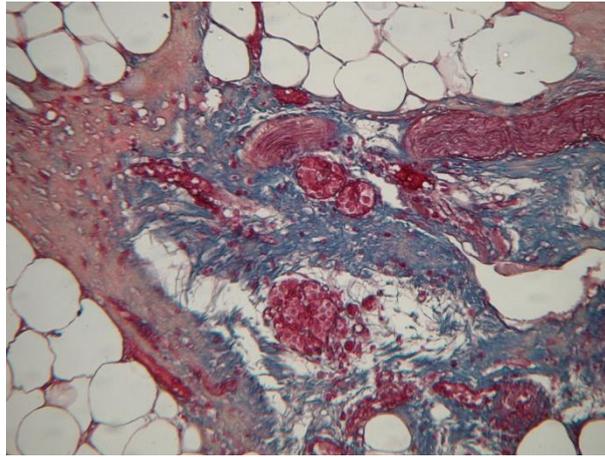


Рисунок 4.22 – III степень фиброза поджелудочной железы. Остатки ацинарной и протоковой части лежат между полей жировой ткани. Окраска гематоксилином и эозином. x 100

Зрелая фиброзная ткань плотная, со слабой лимфоцитарной инфильтрацией (рис. 4.23).

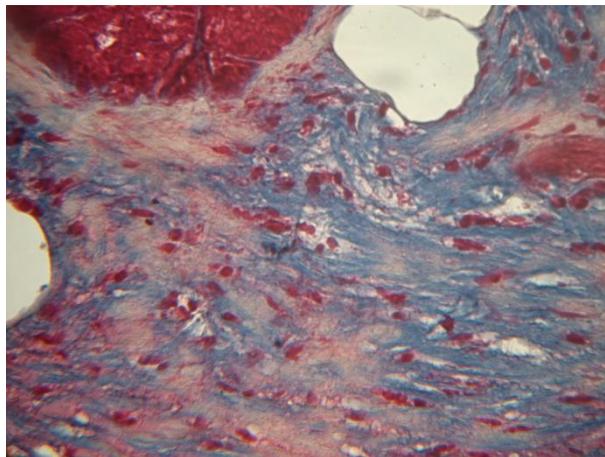


Рисунок 4.23 – III степень фиброза поджелудочной железы. Плотная структура соединительной ткани. Окраска по Маллори-Слинченко. x 400

Наблюдались единичные лимфатические фолликулы (рис. 4.24), как признак возможного аутоиммунного панкреатита.

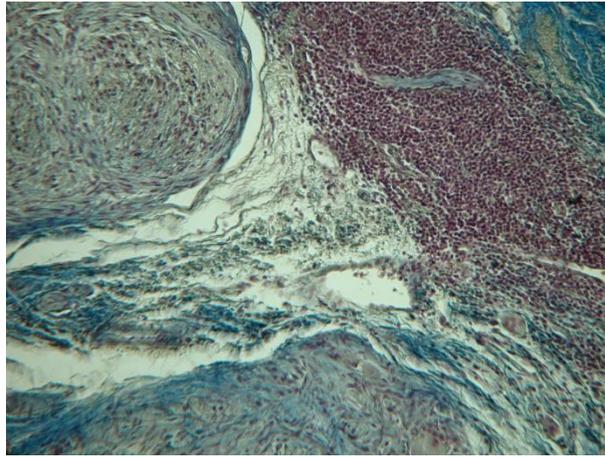


Рисунок 4.24 – III степень фиброза поджелудочной железы. Остатки ацинарной ткани (внизу на снимке), нерв (в левом углу), междолевой фиброз, единственный лимфатический фолликул (в правом углу). Окраска по Маллори-Слинченко. х 200.

Просвет междолевых протоков был расширен (рис. 4.25), что свидетельствовало о нарушении дренажной функции железы.

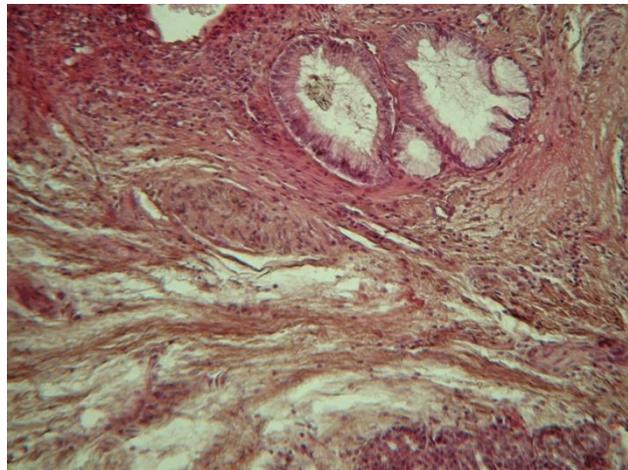


Рисунок 4.25 – III степень фиброза поджелудочной железы. Дополнительные междолевые протоки, заполненные рыхлым матриксом. Плотная и рыхлая соединительная ткань инфильтрирована мононуклеарами. Окраска гематоксилином и эозином. х 100

В зонах активного восстановления поджелудочной железы встречаются участки восстановления эндокринной ткани из эпителия протоков в форме тубуло-инсулярных комплексов (рис. 4.26).

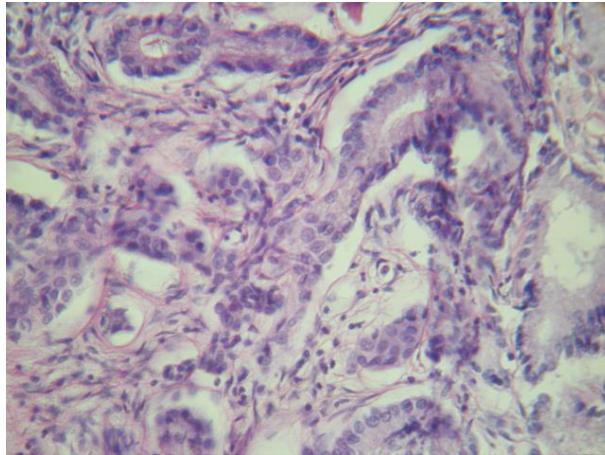


Рисунок 4.26 – III степень фиброза поджелудочной железы. Тубуло-инсулярные комплексы формируются в зоне активной регенерации экзокринной части ПЖ. Окраска гематоксилином и эозином. x 200

IV степень фиброза ПЖ наблюдалась у 56,7% больных. Она характеризовалась полным фиброзом ПЖ (рис. 4.27). Значительный фиброз сопровождался практически полной деструкцией паренхимы железы. Реактивный фиброз охватывал интиму артерий и артериол. Наблюдалась слабая лимфоцитарная инфильтрация стромы.

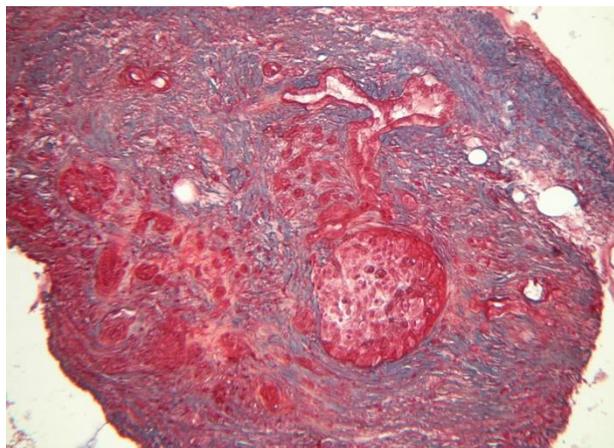


Рисунок 4.27 – IV степень фиброза поджелудочной железы. Значительный плотный фиброз стромы. Незначительные остатки протоков и паренхимы. Окраска по Маллори-Слинченко. x 70

В плотной соединительной ткани регулярно встречались безмиелиновые нервы (рис. 4.28), этим был обусловлен постоянный болевой синдром. В протоках наблюдались кальцинаты (рис. 4.29).

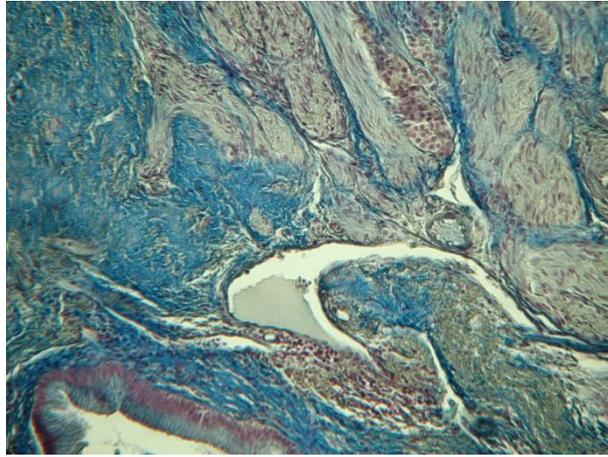


Рисунок 4.28 – IV степень фиброза поджелудочной железы. Расширенный междолевой проток. Плотная соединительная ткань окутывает нервную ткань. Среди нервов расположена инсулярная ткань. Окраска по Маллори-Слинченко. x200

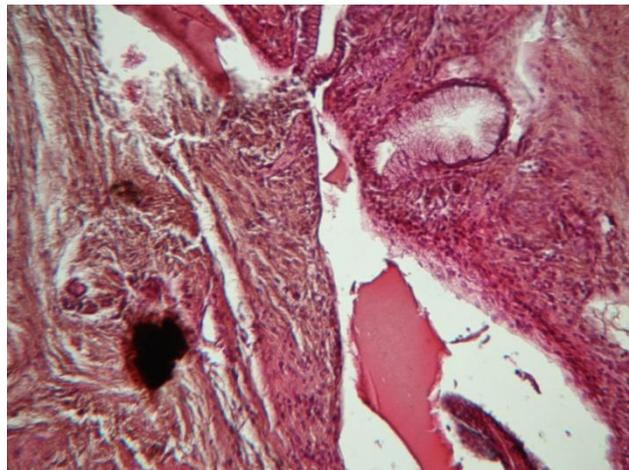


Рисунок 4.29 – IV степень фиброза поджелудочной железы. Плотная соединительная ткань. Остатки ацинарной ткани и протоковой системы. Кальцинат черного цвета в протоке (в левом углу). Окраска гематоксилином и эозином. x200

Остатки протоковой системы, окутанные плотной соединительной тканью, в которой изредка выявляли лимфоциты (рис. 4.30).

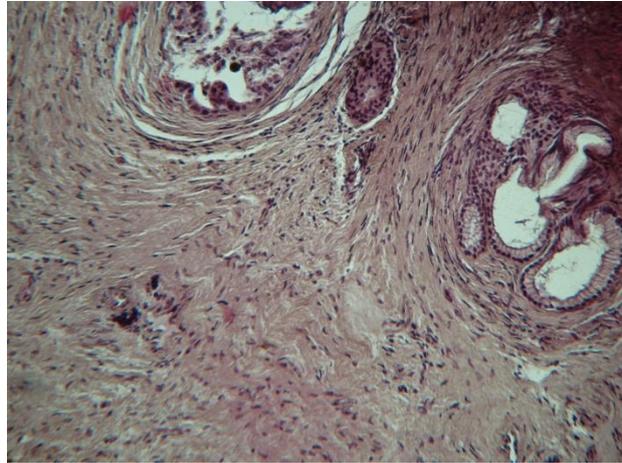


Рисунок 4.30 – IV степень фиброза поджелудочной железы. Остатки протоковой системы. Окраска гематоксилином и эозином. х 20

В этом случае мы наблюдали сквамозную метаплазию эпителия крупного протока (рис. 4.31) и диспластические изменения в эпителии протока меньшего размера (рис. 4.32).

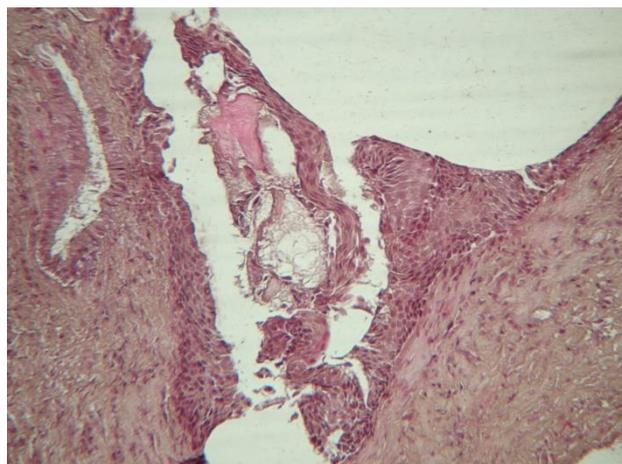


Рисунок 4.31 – IV степень фиброза поджелудочной железы. Сквамозная метаплазия эпителия крупного протока поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином. х400

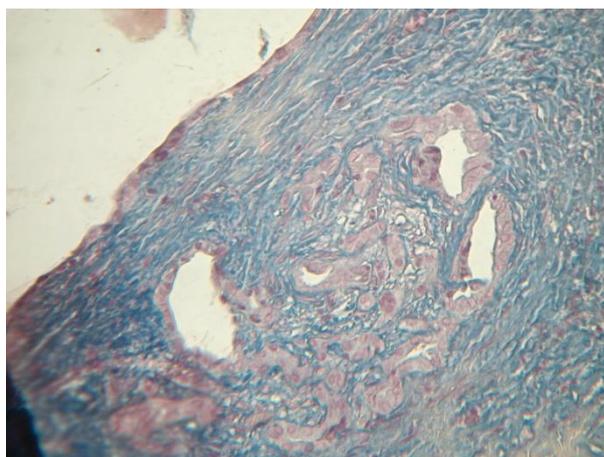


Рисунок 4.32 – IV степень фиброза поджелудочной железы. Плотная соединительная ткань окружает остатки протоков. Дисплазия эпителия протоков. Окраска гематоксилином и эозином. х400

В последние десятилетия в ПЖ выявлены звездчатые клетки (pancreatic stellate cells - PSC), которые идентичны клеткам-ИТО печени. Эти клетки описаны как миофибробласты, продуцирующие матрикс, который содержит гладкомышечный актин, синтезируют коллаген и фибронектин. У обследованных больных обнаруживали звездчатые клетки (рис. 4.33).

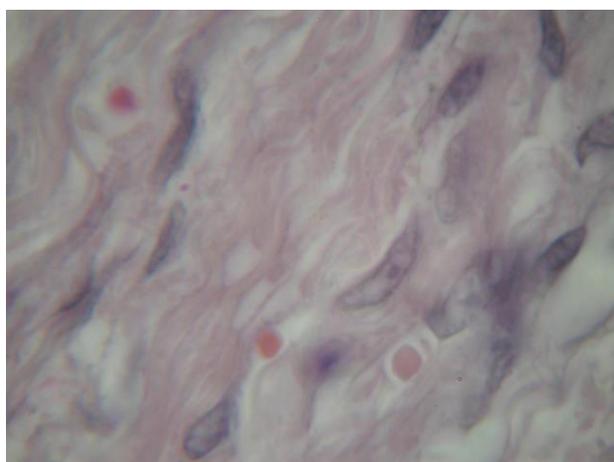


Рисунок 4.33 – Фиброзная ткань ПЖ, созданная звездчатыми клетками. Окраска гематоксилин-эозин. х1000 (масляная иммерсия)

В экстрацеллюлярном матриксе, который продуцировали звездчатые клетки, преобладал коллаген I типа, основной элемент фиброзной ткани (рис. 4.34, 4.35).

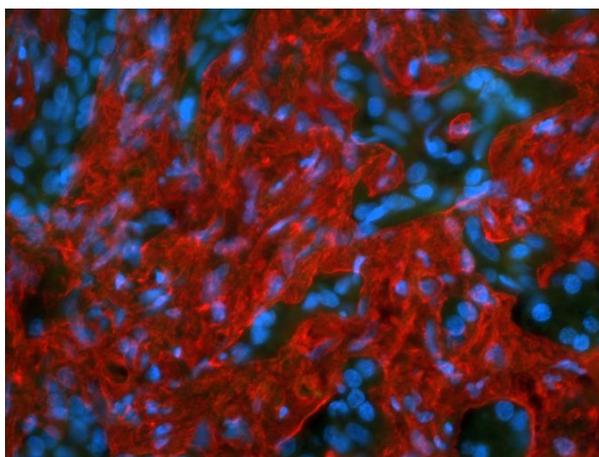


Рисунок 4.34 – Экстрацеллюлярный матрикс, образованный коллагеном I типа. Конфокальная эпифлюорисцентная микроскопия. x400

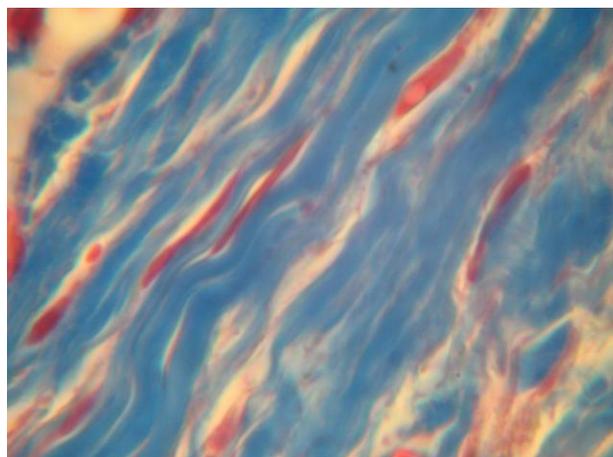


Рисунок 4.35 – Звездчатые клетки расположены среди волокон коллагена. Окрашивание по Маллори-Слингченко. x1000 (масляная иммерсия).

Псевдокисты наблюдались у 47,8% больных ХП. Особенностью их было отсутствие в стенках эпителиальной выстилки. Стенки псевдокисты были сформированы из грубой фиброзной ткани и заполнены жидкостным матриксом. Псевдокисты паренхимы ПЖ формировались при повреждении паренхимы органа, что сопровождалось очаговым скоплением сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов с деструктивными изменениями в паренхиме (рис. 4.36).

В дальнейшем на месте повреждения формируется ткань, подобная грануляционной (рис. 4.37).

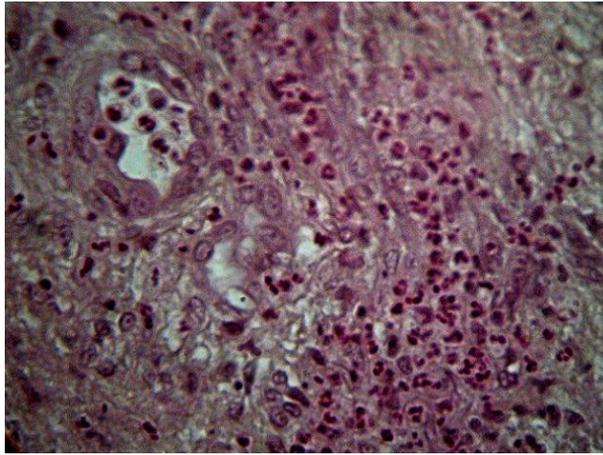


Рисунок 4.36 – Очаговое воспаление паренхимы ПЖ с деструкцией ацинарной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. х 400.

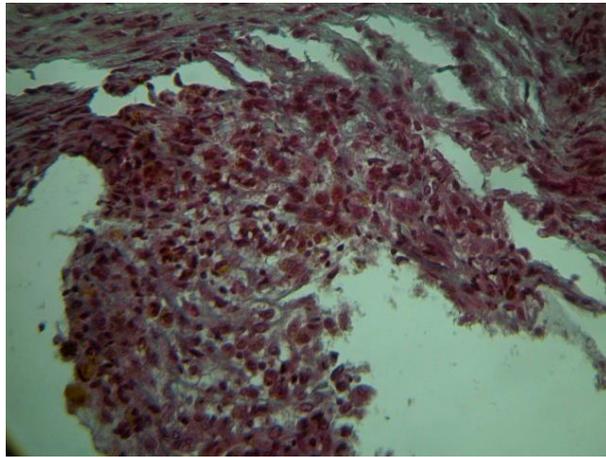


Рисунок 4.37 – Хроническое воспаление паренхимы ПЖ с деструкцией ее структур, с замещением их грануляционной и фиброзной тканью. Окраска гематоксилином и эозином. х 200.

В этой ткани можно наблюдать много кровеносных капилляров и клеток, в том числе и многоядерных, в цитоплазме которых выявляли желто-коричневый пигмент (липофусцин), который является маркером «старения» клеток (рис. 4.38).

У больных IV группы с III - IV степенью фиброза ПЖ наблюдались истинные кисты. Эти кисты формировались с междольевых протоков, окутанных плотной фиброзной тканью, и были выстланы слоем эпителия (рис. 4.39).

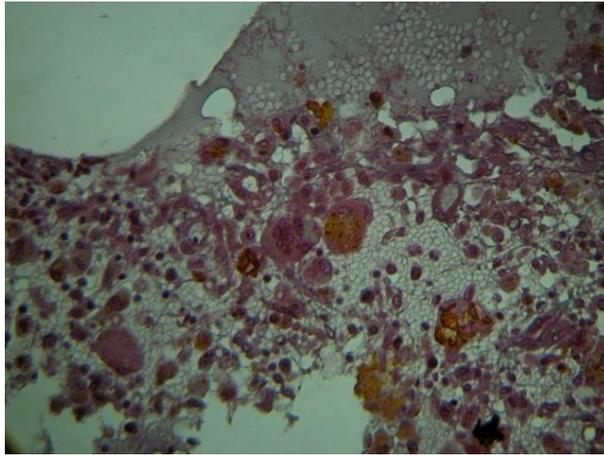


Рисунок 4.38 – Грануляционная ткань с многоядерными клетками, в цитоплазме части этих клеток пигмент коричневого цвета. Окраска по Маллори-Слинченко. x 200.

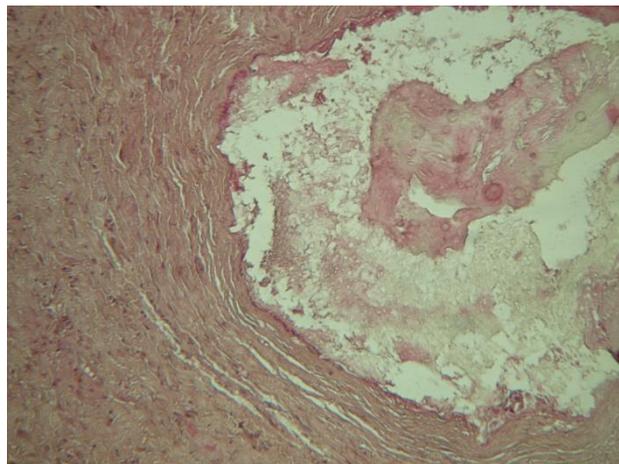


Рисунок 4.39 – III степень фиброза ПЖ. Истинная киста поджелудочной железы, частично выстелена эпителием. Отшелушивание эпителия в просвет кисты. Фрагменты эпителиальной ткани. Экссудат. Окраска гематоксилином и эозином. x100

Эпителиоциты этих протоков отмирали путем апоптоза. При кистообразовании в ядрах клеток дегенерированного протокового эпителия наблюдается экспрессия эндонуклеазы-G (рис. 4.40).

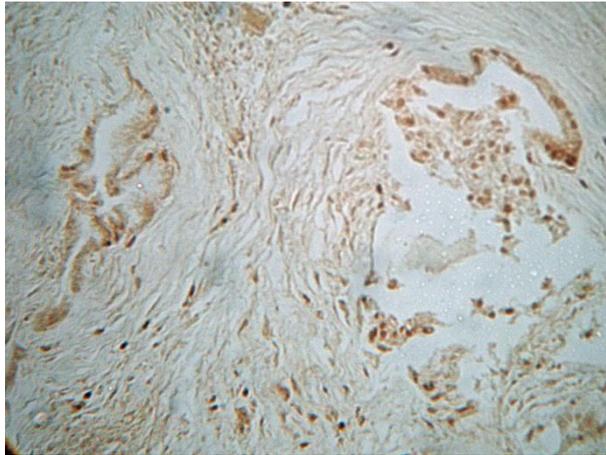


Рисунок 4.40 – III степень фиброза ПЖ. Транслокация проапоптической эндонуклеазы-G в ядра протоковых клеток. Иммуногистохимическая реакция. Пероксидаза хрена темно-коричневого цвета ДАБ-реакция. x100.

Апоптоз принимает важное участие в создании кист (рис. 4.41).

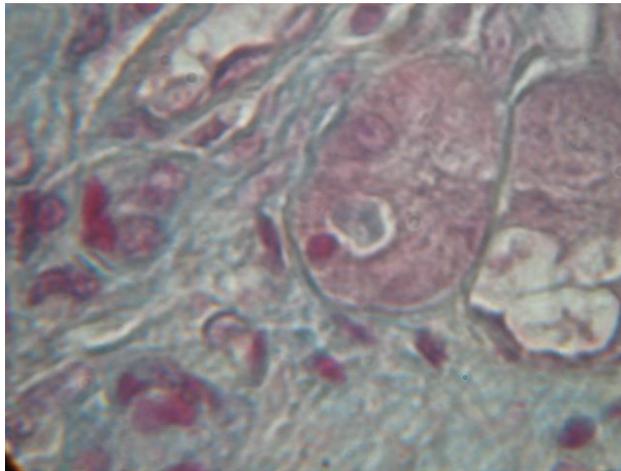


Рисунок 4.41 – Апоптоз в ацинарных клетках. Справа видны три апоптически измененные клетки. Окраска по Маллори-Слинченко. x1000.

Проведенные иммуногистохимические исследования образцов ПЖ больных показали распределение двух проапоптических протеаз в структурах железы на различных стадиях фиброза. Установлено, что проапоптическая протеаза ДНК-аза I обнаружена в цитоплазме только ацинарных клеток ПЖ (табл. 4.20).

Таблица 4.20 – Распределение проапоптических нуклеаз в структурах поджелудочной железы

| Фермент апоптоза | Структура поджелудочной железы |                   |        |
|------------------|--------------------------------|-------------------|--------|
|                  | ацинарная клетка               | протоковая клетка | инсула |
| ДНК-аза I        | +                              | -                 | -      |
| эндонуклеаза-G   | -                              | +                 | +      |

Изучение распределения двух проапоптических нуклеаз в структурах ПЖ при ХП показало, что проапоптическая нуклеаза ДНК-аза I обнаружена только в цитоплазме ацинарных клеток ПЖ. На всех стадиях фиброза ХП в ПЖ найдены единичные ацинарные клетки с транслокацией нуклеазы, как раннего маркера апоптоза, из цитоплазмы в ядро клеток (рис. 4.42, 4.43).

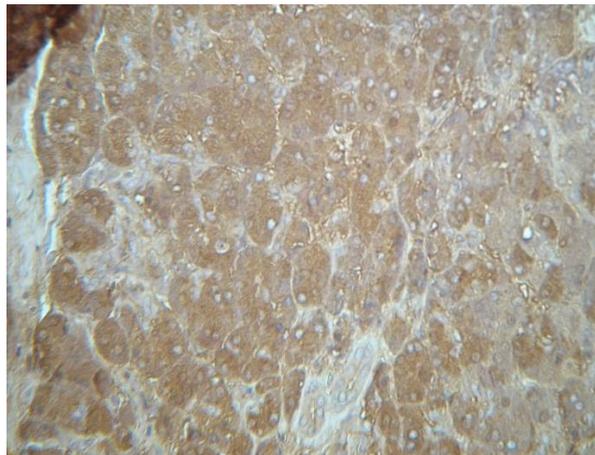


Рисунок 4.42 – I степень фиброза ПЖ. Проапоптическая протеаза ДНК-аза I расположена в цитоплазме ацинарных клеток ацинусов ПЖ. ДАБ-реакция. x400.

Выявлена выраженная экспрессия эндонуклеазы-G в цитоплазме небольшой части эндокринных клеток - инсул ПЖ, а в цитоплазме эпителиальных клеток протоков наблюдалась заметная, но слабо выраженная реакция (рис. 4.44).

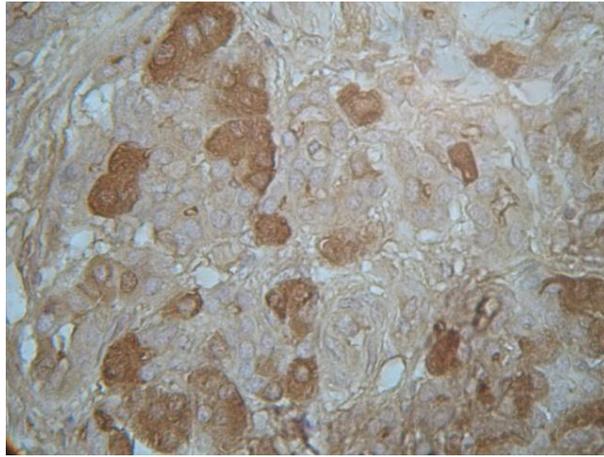


Рисунок 4.43 – III степень фиброза ПЖ. Экспрессия ДНК-азы I в цитоплазме ацинарных клеток. ДАБ-реакция. х 400.

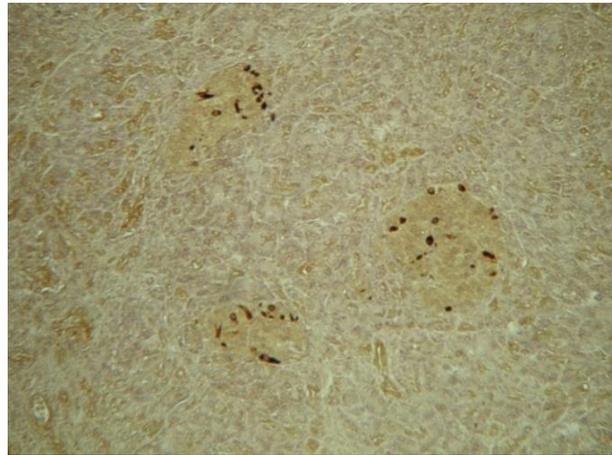


Рисунок 4.44 – I степень фиброза ПЖ. Зона сохранения нормальной структуры железы. Эндонуклеаза-G в цитоплазме части клеток островков Лангерганса (выраженный сигнал), в цитоплазме эпителиоцитов протоков (слабый сигнал). ДАБ-реакция. х 100.

Клетки островков, в цитоплазме которых наблюдалась экспрессия эндонуклеазы-G, преимущественно располагались по периферии островка, вероятно эти клетки являются камбиальными или регуляторными для эндокринной ткани ПЖ. При III-IV стадиях фиброза ПЖ у больных найдены тубуло-островковые комплексы (рис. 4.45), которые состоят из внутридолевых протоков с наличием в их конечных отделах группы эндокринных клеток.

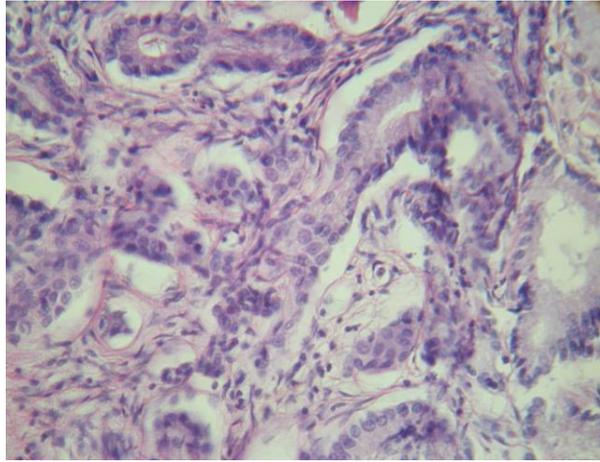


Рисунок 4.45 – III степень фиброза ПЖ. Тубуло-островковой комплекс. Незидиобластоз. Окраска гематоксилин-эозином. х 200.

В этих комплексах обязательно присутствуют эндонуклеаза-G-положительные эндокринные клетки (4.46).

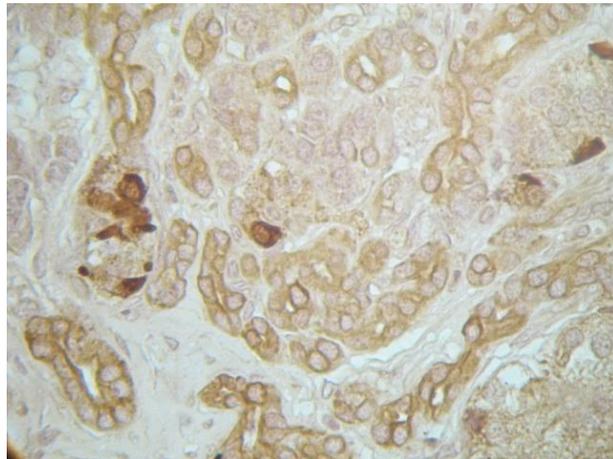


Рисунок 4.46 – III степень фиброза ПЖ. Тубуло-островковой комплекс. Экспрессия эндонуклеазы-G в эндокринных клетках (выраженный сигнал) и в протоковых клетках (слабый сигнал). х 200.

Апоптоз легко распознавали при световой микроскопии. Он определялся, главным образом, в ацинарной ткани ПЖ всех больных ХП. Этот факт сам по себе свидетельствует о большей устойчивости эндокринной ткани к воспалительным

поражениям. Как хорошо известно, экзо и эндокринные части ПЖ имеют разное эмбриональное происхождение и функции.

Вероятно, этим и объясняется разница в частоте выявления в них апоптоза. Строгое различие распределения проаптических протеаз в ПЖ (ДНК-азы I в экзокринной части, а эндонуклеазы-G в ее эндокринной части) свидетельствует о функционировании различных апоптических механизмов повреждения экзокринной и эндокринной части при ХП. Выявлено, что при отсутствии склероза ПЖ процент эндонуклеазы-G-положительных клеток составляет 2,6%, а при III степени фиброза - 15,7% (табл. 4.21).

Таблица 4.21 – Количественное отражение экспрессии эндонуклеазы-G в зависимости от выраженности фиброза поджелудочной железы

| Стадия фиброза поджелудочной железы | Эндонуклеаза-G-положительные клетки | Эндонуклеаза-G-негативные клетки | Процент эндонуклеаза-G-положительных клеток |
|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|---|
| I степень фиброза                   | 36±3                                | 140±3                            | 2,6 %                                       |
| III степень фиброза                 | 11±3                                | 70±3                             | 15,7 %                                      |

Таким образом, увеличение доли эндонуклеаза-G-положительных клеток в эндокринной ткани ПЖ обусловлено развитием фиброза ПЖ при ХП.

В развитии ХП общим правилом является сохранение эндокринной части ПЖ. Это происходит за счет большей устойчивости эндокринной ткани к поражению и активных процессов регенерации [236]. Однако, есть случаи, когда регенерация становится патологической с формированием незидиобластома и эндокринно-активных опухолей (ЭАО). Нами найден случай незидиобластома (6,3%) у больного ХП, осложненного псевдокистой (см. рис. 4.45). У пациента наблюдался полный фиброз ПЖ с дефицитом экзокринной ткани, однако среди плотной соединительной ткани линейно расположены мелкие тяжи эндокринной

ткани. Наряду с эндокринными тяжами расположены округлой формы островки Лангерганса значительных размеров, хорошо васкуляризированы.

Для определения соотношения функциональных и нефункциональных структур паренхимы ПЖ проведены морфометрические исследования, которые, в первую очередь, выявили соотношение объемной доли фиброзной ткани и степени фиброза (табл. 4.22, рис. 4.47).

Таблица 4.22 – Объемная доля структурных элементов поджелудочной железы у больных в зависимости от степени фиброза

| Группа больных                          | II степень фиброза (n=9) | III степень фиброза (n=8) | IV степень фиброза (n=35) |
|---|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| соединительная ткань / общая площадь, % | 27,9                     | 52,6                      | 82,5                      |
| протоки / общая площадь, %              | 2,2                      | 2,8                       | 5,1                       |
| экзокринная ткань / общая площадь, %    | 64,5                     | 21,6                      | 4,2                       |
| эндокринная ткань / общая площадь, %    | 1,6                      | 1,9                       | 2,3                       |

Как видно из табл. 4.22, существует прямая зависимость между разрушением экзокринной ткани ПЖ и развитием фиброза. Также, на поздних стадиях заболевания, вследствие прогрессирующего фиброза структура протоковой системы железы заметно меняется. Достоверное увеличение соотношения площади протоков к общей площади железы объясняется активным формированием тубуло-островковых и тубулярных комплексов, что отражает компенсаторную реакцию хронической гипоксии паренхимы (рис. 4.48).

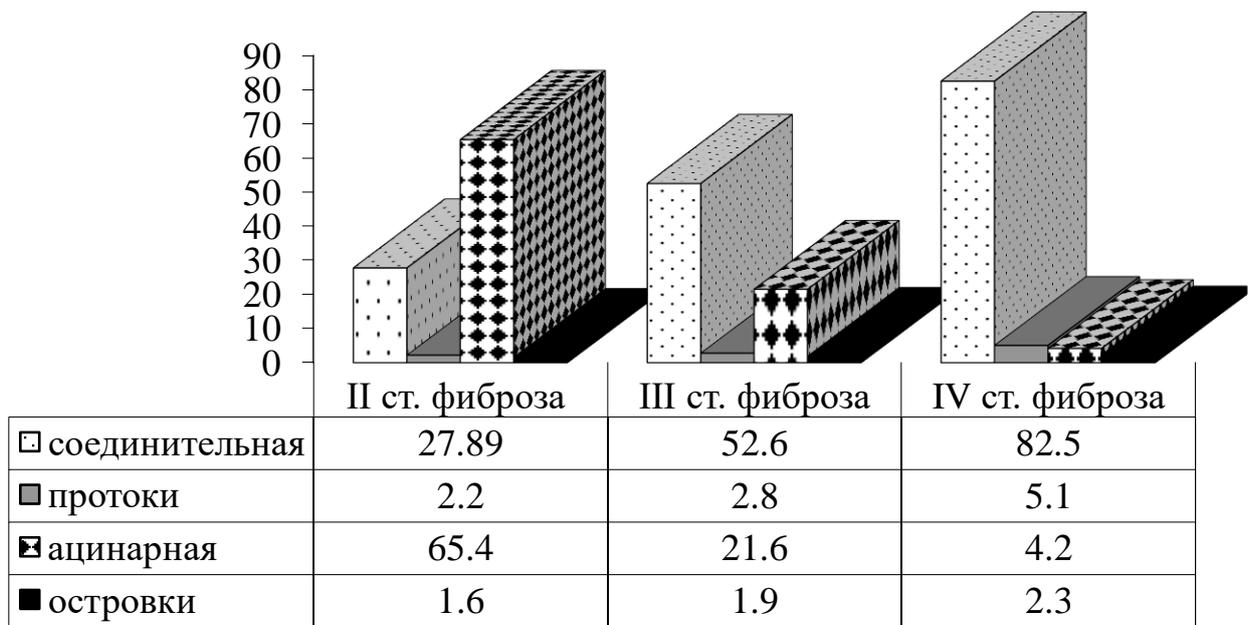


Рисунок 4.47 – Объемная доля структурных элементов поджелудочной железы у больных в зависимости от степени фиброза

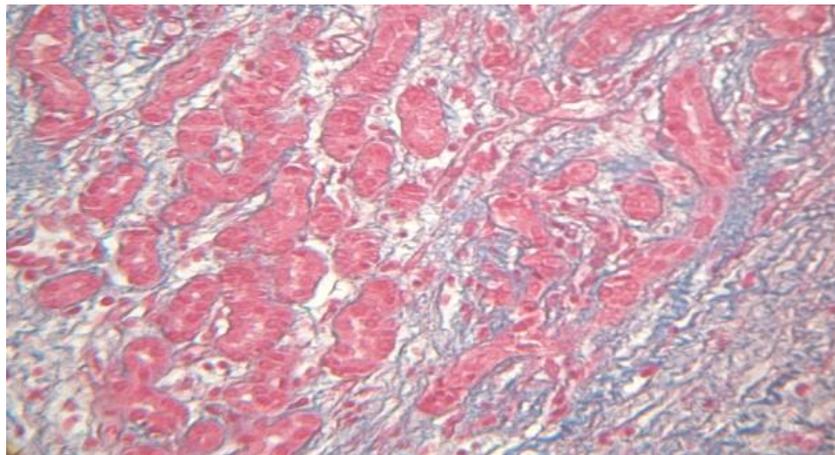


Рисунок 4.48 – III степень фиброза ПЖ. Метаплазия внутридольевых протоков. Окраска по Маллори-Слинченко. X 100

Формирование фиброзной ткани при осложненном ХП начинается от протоков и постепенно охватывает междольевое пространство и проникает внутрь долек ПЖ (рис. 4.49).

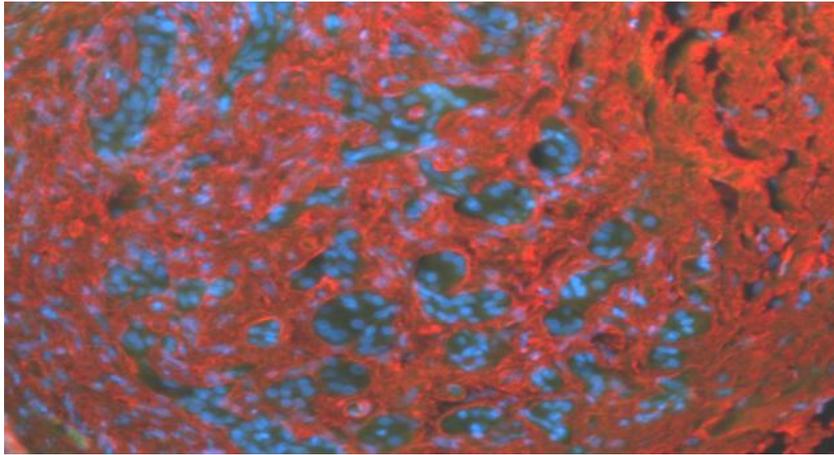


Рисунок 4.49 – III степень фиброза ПЖ. Коллаген I типа окутывает протоки. Эпифлуоресцентная микроскопия. X 150

По мере прогрессирования фибропластических изменений уменьшается объемная доля экзокринной ткани, в том числе и за счет активации механизмов апоптоза (рис. 4.50).

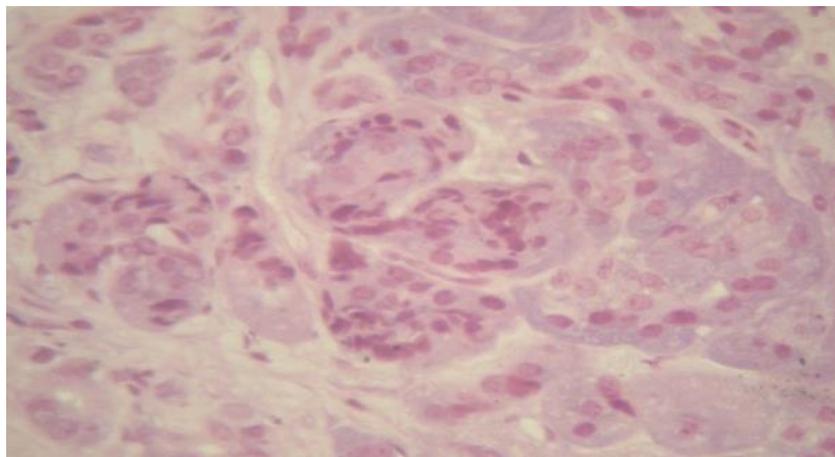


Рисунок 4.50 – II степень фиброза поджелудочной железы. Апоптоз ацинарных клеток ПЖ. Окраска гематоксилином и эозином. X 400

Таким образом, в процессе развития фиброза при ХП прогрессивно уменьшается объем площади экзокринной ткани, увеличивается площадь протоков и эндокринной ткани. Формирование фиброзной ткани при ХП начинается от протоков и постепенно охватывает междолевое пространство и

проникает внутрь частиц ПЖ. По мере прогрессирования фиброза уменьшается объемная доля экзокринной ткани, в том числе и за счет активации механизмов апоптоза. В некоторых случаях замещение ацинарной ткани происходит также за счет жировой дистрофии. Вследствие прогрессирующего фиброза при ХП меняется структура протоковой системы железы, появляются тубулярные комплексы - мелкие пролиферирующие протоки с дисплазией эпителия. Формируются тубуло-островковые комплексы, которые представляют собой структуру из мелких протоков в тесной связи с эндокринными островками. Полученные данные подчеркивают значение гистотопографических исследований для дифференцировки диффузной формы фиброза от сегментарной при ХП.

Выявленные структурные и морфологические изменения ПЖ требуют определения функционального состояния ПЖ.

#### 4.5. Характеристика функционального состояния поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом

Для характеристики состояния экзокринной функции ПЖ у больных ХП определяли активность ферментов (амилазы, липазы, трипсина, фосфолипазы) в сыворотке крови, дуоденальном и протоковом содержимом ПЖ. Дополнительно в дуоденальном и протоковом содержимом определяли содержание бикарбонатов.

Усиленное поступление ферментов ПЖ в кровь («отклонение ферментов») обусловлено нарушением целостности ее паренхимы или острым застоем секрета в том или ином участке протоков поджелудочной железы. Следует отметить, что при ХП концентрация панкреатических энзимов может быть не только повышена, но и снижена. Данные, представленные в табл. 4.23 и 4.24, свидетельствуют о достаточно высокой активности ферментов ПЖ в крови. Так, активность амилазы была достоверно повышенной у 61,6% больных ХП в 4,3 раза по сравнению с контролем (p <0,001).

Таблица 4.23 – Биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие функциональное состояние поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом

| Показатель                | I группа<br>(n=10)     | II группа<br>(n=19)    | III группа<br>(n=24)   | IV группа<br>(n=20)    | Всего (n=73)           | Контроль<br>(n=20) |
|---------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------------|
|                           | M±m                    | M±m                    | M±m                    | M±m                    | M±m                    | M±m                |
| α-Амилаза,<br>мг/с·л      | 18,59±4,16*            | 19,94±4,0*             | 17,29±3,50*            | 16,92±2,81*            | 18,3±1,82*             | 6,10±0,37          |
| трипсин,<br>мкмоль/мл·мин | 6,58±1,87              | 8,09±0,62*             | 7,77±0,64*             | 7,68±0,88*             | 7,94±0,46*             | 2,50±0,35          |
| липаза,<br>нмоль/с·л      | 1,37±0,15              | 1,31±0,10 <sup>+</sup> | 1,41±0,10 <sup>+</sup> | 1,41±0,19              | 1,38±0,07 <sup>+</sup> | 1,07±0,05          |
| ФЛА ед/мл                 | 1,10±0,10 <sup>1</sup> | 1,82±0,41 <sup>+</sup> | 2,32±0,20 <sup>+</sup> | 2,07±0,16 <sup>+</sup> | 2,06±0,14 <sup>+</sup> | 0,98±0,07          |
| ГНб, мкмоль<br>фру/гНб    | 7,84±1,05 <sup>+</sup> | 6,04±0,92              | 5,51±1,10              | 6,95±1,24              | 6,20±0,62              | 5,25±0,28          |

Примечания:

1. \* - достоверность различий ( $p < 0,002$ ) между показателями по сравнению со здоровыми людьми;
2. + - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между показателями по сравнению со здоровыми людьми;
3. 1 - достоверность различий ( $p < 0,02$ ) между показателями больных I и III, и IV групп

Таблица 4.24 – Частота отклонений биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих функциональное состояние поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом

| Показатель, ед. изм. | Изменение уровня | I группа (n=10) |      | II группа (n=19) |      | III группа (n=24) |      | IV группа (n=20) |      | Всего (n=73)    |      | Контроль (n=20) |
|----------------------|------------------|-----------------|------|------------------|------|-------------------|------|------------------|------|-----------------|------|-----------------|
|                      |                  | M±m             | %    | M±m              | %    | M±m               | %    | M±m              | %    | M±m             | %    |                 |
| 1                    | 2                | 3               | 4    | 5                | 6    | 7                 | 8    | 9                | 10   | 11              | 12   | 13              |
| α-амилаза, мг/с·л    | повышен          | 24,67±<br>4,04* | 70,0 | 28,13±<br>4,96*  | 63,2 | 29,26±<br>4,97*   | 50,0 | 21,98±<br>3,13*  | 70,0 | 25,98±<br>2,18* | 61,6 | 6,10±<br>0,37   |
|                      | нормальный       | 4,39±<br>0,83   | 30,0 | 6,59±<br>0,60    | 31,6 | 6,01±<br>0,56     | 41,7 | 6,06±<br>0,97    | 20,0 | 5,96±<br>0,36   | 31,5 |                 |
|                      | снижен           | –               |      | 1,86±0           | 5,2  | 1,91±<br>0,60     | 8,3  | 3,23±<br>0,06    | 10,0 | 2,43±<br>0,38   | 6,8  |                 |
| липаза, нмоль/с·л    | повышен          | 1,78±<br>0,18 * | 33,3 | 1,80±<br>0,08*   | 20,0 | 1,80±<br>0,12*    | 35,7 | 1,97±<br>0,33*   | 33,4 | 1,84±<br>0,09*  | 30,8 | 1,07±<br>0,05   |
|                      | нормальный       | 1,17±<br>0,11   | 66,7 | 1,19±<br>0,07    | 80,0 | 1,19±<br>0,08     | 64,3 | 1,14±<br>0,14    | 66,6 | 1,17±<br>0,05   | 69,2 |                 |

Продолж. табл. 4.24

| 1                             | 2               | 3              | 4    | 5              | 6    | 7               | 8         | 9              | 10        | 11             | 12   | 13            |
|-------------------------------|-----------------|----------------|------|----------------|------|-----------------|-----------|----------------|-----------|----------------|------|---------------|
| трипсин,<br>мкмоль/<br>мл·мин | повышен         | 8,91±<br>1,74* | 66,6 | 8,85±<br>0,52* | 87,0 | 8,41±<br>0,52*  | 91,0      | 8,78±<br>0,76* | 85,0      | 8,69±<br>0,33* | 85,9 | 2,50±<br>0,35 |
|                               | нормаль-<br>ный | 3,0±<br>0,01   | 16,7 | 3,02±<br>0,91  | 13,0 | 2,13±<br>0,01   | 4,5       | 2,05±<br>0,35  | 10,0      | 2,61±<br>0,40  | 9,9  |               |
|                               | снижен          | 0,80±<br>0,01* | 16,7 | —              | 0    | 0,67±<br>0,01*  | 4,5       | 0,40±<br>0,01* | 5,0       | 0,62±<br>0,12* | 4,2  |               |
| ФЛА ед/мл                     | повышен         | —              | 0    | 2,49±<br>0,05* | 60,0 | 2,32±<br>0,20*  | 100,<br>0 | 2,07±<br>0,16* | 100,<br>0 | 2,27±<br>0,12* | 84,6 | 0,98+<br>0,07 |
| ГНб,<br>мкмоль<br>фру/гНб     | повышен         | 8,88±<br>0,01* | 50,0 | 8,12±<br>0,65* | 42,9 | 12,77±<br>4,42* | 15,4      | 9,63±<br>2,05* | 44,4      | 9,73±<br>1,15* | 32,3 | 5,25±<br>0,28 |
|                               | нормаль-<br>ный | 6,79±<br>0,01  | 50,0 | 5,25±<br>0,80  | 42,9 | 4,93±<br>0,41   | 61,5      | 5,14±<br>0,68  | 44,4      | 5,16±<br>0,30  | 51,6 |               |
|                               | снижен          | —              | 0    | 2,21±<br>0,01* | 14,2 | 2,21±<br>0,45*  | 23,1      | 3,44±<br>0,01* | 11,2      | 2,46±<br>0,35* | 16,1 |               |

Примечание. \* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между показателями у больных по сравнению со здоровыми людьми

Анализ частоты повышения этого показателя по группам показал, что чаще всего активность  $\alpha$ -амилазы росла у больных I и IV группы (с одинаковой частотой 70,0%), несколько реже во II и III группах больных (63,2% и 50,0%, соответственно,  $p > 0,05$ ). Довольно значительное повышение активности данного фермента в крови при ХП может происходить в период обострения процесса и при возникновении препятствий для оттока панкреатического сока (воспаление, отек головки ПЖ и сдавление протоков, рубцовый стеноз БДС).

При межгрупповом анализе достоверной разницы активности  $\alpha$ -амилазы в сыворотке крови и частоты ее повышения по группам не установлено (см. табл. 4.24). У небольшого числа больных (6,8%) активность данного фермента была пониженной, что может свидетельствовать об уменьшении функциональной способности ПЖ в результате замещения ацинарных клеток железы соединительной тканью.

Активность липазы у большинства больных (69,7%) была в пределах нормы, только у трети пациентов отмечалось ее повышение (30,3% случаев).

Появление активного трипсина в ткани ПЖ является одним из главных патогенетических факторов развития острого и ХП. При данной патологии в результате задержки выделения секрета ПЖ происходит внутриорганный активация панкреатических ферментов, в первую очередь трипсина, который затем активирует другие проферменты, что в результате приводит к аутолизу паренхимы ПЖ. У большинства больных (85,9%) активность трипсина крови была повышена в 3,5 раза по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). Чаще отмечалось повышение активности данного фермента у больных III группы (91,0% случаев), по выраженности этого показателя достоверных различий в группах больных не установлено.

Фосфолипаза А относительно специфична для ПЖ, широко изучается в связи с ее участием в патогенезе панкреатитов, и она является чувствительным маркером поражения ацинарных клеток ПЖ. Активность этого фермента была повышенной в 2,3 раза у 84,6% больных, достоверных различий частоты и выраженности этого показателя по группам не установлено.

На поздних стадиях ХП при выраженном поражении паренхимы ПЖ и замещении ее на соединительную ткань определяется снижение уровня ферментов, что подтверждалось обратной связью диаметра ГПП и уровня амилазы ( $r = -0,75$ ;  $p = 0,031$ ), трипсина ( $r = -0,95$ ;  $p = 0,05$ ), выраженности хронического воспаления и уровня трипсина ( $r = -0,57$ ;  $p = 0,05$ ), липазы ( $r = -0,95$ ;  $p = 0,05$ ).

При изучении инкреторной функции ПЖ по уровню глюкозы крови выявлены разнонаправленные изменения этого показателя у больных ХП. В целом уровень глюкозы был в пределах нормы ( $5,52 \pm 0,25$ ) ммоль/л, если считать нормой (4,44-6,66) ммоль/л. Однако, у 12,5% больных с жалобой на жажду, сухость во рту, полиурию, никтурию, зуд кожи, потерю массы тела было отмечено повышение уровня глюкозы крови, что указывало на нарушение инкреторной функции ПЖ, причем этот показатель достоверно был выше в I и II группах больных и частота его повышения составляла 20,0%, 20,7%, 10,5% и 3,7% больных, соответственно ( $p < 0,05$ ). Длительность заболевания влияла на состояние декомпенсации обмена углеводов. Так, анализ зависимости гипергликемии от продолжительности заболевания показал, что почти у половины больных с повышенным уровнем глюкозы крови (46,9%) заболевание было длительным, из них в 53,3% - более 6 лет.

Среди больных с повышенным уровнем глюкозы было 9 человек с избытком массы тела (19,1% от пациентов с избытком массы тела), и для них была характерна гиперхолестеринемия и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, что свидетельствовало о наличии метаболического синдрома [10]. В то же время среди больных ХП 3,1% имели дефицит массы тела (ИМТ  $< 18,5$ ). У других 9 больных (8,7%) констатирован уровень глюкозы, ниже 4,0 ммоль / л, то есть уровень явной гипогликемии, можно трактовать как проявление гиперинсулинемии, что является нарушением инкреторной функции ПЖ и считается фактором риска развития СД второго типа [10]. В группе больных с установленным СД средний уровень глюкозы при трехкратном определении составлял ( $6,49 \pm 0,45$ ) ммоль / л.

Показателем эндокринной функции ПЖ является ГНб. Определение концентрации ГНб позволило установить, что его содержание было более показательным, чем содержание глюкозы, его уровень изменялся неоднозначно: повышенный у трети пациентов (32,3%) указывал на компенсаторный характер СД, а сниженный у 16,1% - о декомпенсации СД у больных с осложненными формами ХП, что свидетельствует о нарушении внутриклеточного усвоения глюкозы. Достоверное повышение уровня ГНб определено только в I группе больных. Снижение уровня ГНб чаще выявляли у больных с длительным течением ХП (III группа - 23,1%, по сравнению с I - не обнаружено, II - 14,2%, IV - 11,2%,  $p > 0,05$ ), что совпадает с литературными данными о развитии СД при длительном анамнезе заболевания. Отмечено наличие связи выраженности структурных изменений ПЖ по показателю диаметра ГПП с уровнем глюкозы ( $r = 0,81$ ;  $p = 0,0007$ ), фосфатазы А ( $r = -0,79$ ;  $p = 0,03$ ), выраженности атрофических изменений паренхимы ПЖ и неровности контура ГПП с активностью  $\alpha$ -амилазы ( $r = 0,77$ ;  $p = 0,042$ ) и ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,04$ ), соответственно. Повышенная активность трипсина и амилазы у больных ХП, осложненным псевдокистой ( $r = 0,84$ ;  $p = 0,02$  и  $r = 0,74$ ;  $p = 0,02$  соответственно), свидетельствовали о том, что внешнесекреторная функция у них сохранена, то есть большая часть паренхимы ПЖ не повреждена фиброзными изменениями, что объясняется менее длительным течением заболевания у этих больных и совпадает с данными литературы о развитии псевдокист у больных ХП вскоре после начала болезни [14, 339]. Достоверная, но не высокого уровня связь активности  $\alpha$ -амилазы ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,03$ ) с выраженностью фиброзных изменений ПЖ по данным УЗИ подтверждала данные о том, что при выраженном фиброзировании паренхимы отмечается снижение продукции ферментов из-за уменьшения количества ацинарных клеток.

Таким образом, повышение активности панкреатических ферментов в сыворотке крови больных свидетельствовало о нарушении целостности паренхимы ПЖ или застое ее секрета на том или ином участке протоков железы.

Для более точной оценки функционального состояния ПЖ была изучена ее секреция зондовым методом. При этом была исследована активность панкреатических ферментов: амилазы, липазы, трипсина, определена бикарбонатная щелочность в дуоденальном содержимом. Результаты исследования панкреатической секреции, полученной у пациентов натошак (базальная фракция), представлены в табл. 4.25.

Таблица 4.25 – Показатели ферментативной активности и содержания бикарбонатов в дуоденальном содержимом больных

| Показатель                | Норма, М±m   | Больные ХП (n=12), М±m |
|---------------------------|--------------|------------------------|
| α-амилаза, г/ч·мл         | 11,00±1,77   | 7,47±2,49              |
| липаза, мл 0,1н NaOH      | 7,05±0,73    | 7,60±1,43              |
| трипсин,<br>мкМоль/мл/мин | 275,00±30,28 | 224,80±52,63           |
| бикарбонаты, мэкв./л      | 55,85±5,24   | 54,69±18,53            |

При анализе полученных данных было выявлено, что активность α-амилазы была в 1,5 раза ниже контрольных показателей, а активность трипсина имела тенденцию к снижению. Активность липазы и концентрация бикарбонатов оставалась практически в пределах физиологической нормы.

После эуфиллин-кальциевой стимуляции панкреатической секреции через одинаковые промежутки времени получали 4 порции дуоденального содержимого. Известно, что в основе изменения уровня ферментов в ПЖ, крови и дуоденальном содержимом при ХП лежит феномен «отклонения ферментов» в кровь, то есть концентрация ферментов в крови увеличивается.

Для оценки функционального состояния ПЖ определялся дебит ферментов ПЖ в базальной порции и во всех стимулированных порциях дуоденального содержимого (табл. 4.26).

Как видно из табл. 4.26, дебит-час панкреатических ферментов дуоденального содержимого после стимуляции отличался повышенными

значениями данных показателей по сравнению с показателями базальной порции. Так, дебит-час стимулированной фракции амилазы и трипсина был выше в 1,4 раза, а липазы в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4.26 – Дебит амилазы, липазы, трипсина дуоденального содержимого у больных ХП

| Показатель                         | Дебит-час ферментов в дуоденальном содержимом (базальная фракция) (n=9) | Дебит-час ферментов в дуоденальном содержимом (фракции после стимуляции) (n=9) |
|------------------------------------|---|--|
|                                    | M±m   | M±m  |
| дебит-час амилазы, A <sub>d</sub>  | 127,03±59,11  | 179,83±72,12   |
| дебит-час липазы, L <sub>d</sub>   | 56,57±5,29  | 76,36±7,81*  |
| дебит-час трипсина, T <sub>d</sub> | 1591,52±271,58  | 2251,66±301,14   |

Кроме того, для оценки внешнесекреторной функции ПЖ проведена оценка состава протокового содержимого ПЖ, полученного интраоперационно у больных ХП (в табл. 4.27).

Таблица 4.27 – Показатели ферментативной активности и содержания бикарбонатов в содержимом главного панкреатического протока больных

| Показатель           | Норма (для панкреатического сока) | Больные ХП, (n=13) |
|----------------------|-----------------------------------|--------------------|
|                      | M±m                               | M±m                |
| α-амилаза, г/ч·л     | 10980,00±958,65                   | 15303,45±1601,25*  |
| липаза, мл 0,1н NaOH | 7,05±0,73                         | 9,81±0,77*         |
| бикарбонаты, мэкв./л | 55,85±5,24                        | 161,38±11,41*      |

Примечание. \* -  $p < 0,05$  - достоверность различий показателей по сравнению с нормой

Судя по представленным данным, активность  $\alpha$ -амилазы и липазы панкреатического сока из протоков ПЖ была в 1,4 раза выше нормы ( $p < 0,05$ ) и ( $p < 0,001$ ) соответственно.

В норме только эпителий протоковой системы секретирует бикарбонаты. При поражении эпителия протоков секреция бикарбонатов осуществляется и ацинарными клетками. Определено, что концентрация бикарбонатов в дуоденальном и протоков содержании у исследованных больных в 2,9 раза выше по сравнению с нормой ( $p < 0,001$ ).

Данные получены интраоперационно, согласуются с показателями дебит-часа ферментов дуоденального содержимого. Таким образом, после стимуляции ПЖ установлено повышение дебит-часа панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом, что согласуется с данными, которые получены интраоперационно, и свидетельствует о сохранении функциональной способности органа и наличии участков неповрежденной паренхимы железы, которая производит ферменты.

Стандартом неинвазивной диагностики экзокринной функции ПЖ является определение уровня панкреатической фекальной эластазы-1, которая отличается высокой стабильностью и не разлагается при прохождении по кишечному тракту. Такое исследование нами проведено у 95 больных (табл. 4.28).

Как видно из таблицы, достоверное снижение внешнесекреторной функции ПЖ умеренной степени зафиксировано у больных I и II групп ( $p < 0,05$ ), что можно объяснить более значительным фиброзированием паренхимы ПЖ и потерей ею способности производить ферменты. Уровень эластазы кала достоверно выше у больных IV группы, что совпадает с менее длительным течением заболевания.

Нами был проведен анализ выраженности внешнесекреторной недостаточности ПЖ по уровню фекальной эластазы у больных ХП в зависимости от формы заболевания (табл. 4.29).

Таблица 4.28 – Состояние экзокринной функции поджелудочной железы по данным фекальной эластазы-1

| Группа больных | Эластаза кала, мкг/г       | Норма, мкг/г |
|----------------|----------------------------|--------------|
| I (n=9)        | 169,89±16,02* <sup>+</sup> | Более 200    |
| II (n=37)      | 170,32±8,16* <sup>+</sup>  |              |
| III (n=32)     | 200,31±9,43                |              |
| IV (n=17)      | 223,82±15,45               |              |
| всего (n=95)   | 189,96±5,81                |              |

Примечания:

1. \* - достоверность различий между показателями у больных по сравнению со здоровыми людьми ( $p < 0,05$ )

2. + - достоверность различий между показателями больных I и II групп по сравнению с IV группой ( $p < 0,01$ )

Таблица 4.29 – Выраженность внешнесекреторной недостаточности ПЖ у больных

| Эластаза стула, мкг/г | I группа (n=9) |      | II группа (n=37) |      | III группа (n=32) |      | IV группа (n=17) |      | Всего (n=95) |      |
|-----------------------|----------------|------|------------------|------|-------------------|------|------------------|------|--------------|------|
|                       | абс.ч.         | %    | абс.ч.           | %    | абс.ч.            | %    | абс.ч.           | %    | абс.ч.       | %    |
| <100                  | 1              | 11,1 | 7                | 18,9 | 1                 | 3,1  | -                | -    | 9            | 9,5  |
| 100-200               | 5              | 55,6 | 19               | 51,4 | 22                | 68,8 | 7                | 41,2 | 53           | 55,8 |
| >200                  | 3              | 33,3 | 11               | 29,7 | 9                 | 28,1 | 10               | 58,8 | 33           | 34,7 |

Изменения уровня фекальной эластазы, соответствующие умеренно выраженной и выраженной недостаточности ПЖ, с высокой частотой обнаружены у больных II и III групп (70,3% и 71,9%, соответственно). Однако, выраженная недостаточность ПЖ чаще всего оказывалась у больных II группы по

сравнению с I ( $\chi^2 = 2,78$ ,  $p = 0,096$ ) и III ( $\chi^2 = 0,036$ ,  $p = 0,85$ ) группами. У больных IV группы такого снижения уровня эластазы-1 не обнаружено. Об умеренной внешнесекреторной недостаточности ПЖ свидетельствовало снижение уровня фекальной эластазы менее 200 мкг / г, но более 100 мкг / ч. Такая степень недостаточности ПЖ установлена чаще всего у больных III группы 68,8%, в то время как в I она была у 55,6% ( $\chi^2 = 0,12$ ,  $p = 0,73$ ), во II - 51,4% ( $\chi^2 = 1,49$ ,  $p = 0,22$ ), а в IV самая низкая - у 41,2% ( $\chi^2 = 2,45$ ,  $p = 0,12$ ).

Эти данные свидетельствуют о наиболее выраженном поражении паренхимы ПЖ у больных II и III групп (по данным фекального эластазного теста).

Обращает на себя внимание тот факт, что результаты фекального эластазного теста и прямых методов оценки внешнесекреторной функции ПЖ не всегда совпадали. Это, на наш взгляд, связано с тем, что применяли прямые (ферменты дуоденального содержимого, вирсунгианова протока) и косвенные методы (эластаза кала), со стимуляцией функции ПЖ (дуоденальное зондирование) и без неё (ферменты в вирсунгиановом протоке, эластаза в кале). Кроме того, результаты исследования различных ферментов ПЖ в различных субстратах не всегда параллельны [36].

#### 4.6. Обсуждение результатов

Таким образом, в результате проведения инструментальных исследований получены данные о нарушениях структуры и морфологических изменениях ПЖ при различных формах ХП.

Так, при УЗ исследовании больных ХП установлено, что при различных формах заболевания отмечается увеличение ПЖ (59,4%), чаще - за счет головки, изменение ее структуры с деформацией контуров с преобладанием неоднородности и фиброзных включений. У подавляющего большинства больных (67,9%) обнаружены нечеткие контуры ПЖ, что характерно для перехода воспалительного процесса на окружающие ПЖ ткани, в 93,9% случаев контуры

были неровными из-за развития фиброза, без достоверной разницы этого показателя по группам. Установлено, что для больных ХП характерно расширение ГПП, которое достоверно чаще по размеру ( $p < 0,001$ ) и по частоте выявления определяли в I и II группах больных, по сравнению с III ( $\chi^2 = 7,04$ ,  $p = 0,008$  и  $\chi^2 = 7,02$ ,  $p = 0,008$ , соответственно) и IV ( $\chi^2 = 19,40$ ,  $p = 1,06 \text{ E}^{-05}$  и  $\chi^2 = 22,93$ ,  $p = 1,68 \text{ E}^{-06}$ , соответственно), то есть расширение ГПП более характерно для больных с нарушением проходимости его и с более длительным течением заболевания. Причем для больных IV группы расширения ГПП было наименее характерно ( $p < 0,001$ ) и определялось в тех случаях, когда псевдокиста была расположена в области головки или перешейка ПЖ, прилегая к протоку или, когда она имела большие размеры, сдавливая проток.

Плотность ПЖ (эхогенность) была повышена более чем у половины больных (68,3%), причем чаще всего - у больных II группы (75,0%), что свидетельствовало о более выраженном фиброзировании паренхимы ПЖ у этих больных. Признаки фиброза в виде линейных структур высокой плотности определялись у 42,4% случаев ХП, но достоверно чаще у больных II группы, что достоверно отличалось от частоты выявления этого признака у пациентов I ( $\chi^2 = 5,67$ ,  $p = 0,07$ ) и IV ( $\chi^2 = 9,60$ ,  $p = 0,002$ ) групп - то есть, признаки фиброза чаще выявлялись у больных с длительным течением заболевания. В III группе фиброзирование ПЖ по данным УЗИ установлено несколько реже, чем во II группе - в 1,4 раза. Большие участки фиброза выявляли в 3,9 раза чаще, чем при более коротком анамнезе заболевания.

Выявлялись косвенные признаки патологии ПЖ: увеличение аорто-печеночного пространства (все случаи увеличения железы), смещение аорты и нижней полой вены при кистах головки и тела ПЖ, сдавление селезеночной вены и ее престенотическое расширение обнаружено у 2 больных с большой кистой в области хвоста ПЖ.

При сонографии у больных определялся симптом "полости", что свидетельствовало о наличии псевдокисты, которые выявлены чаще в IV группе больных (80,0%). Изолированное полостное образование чаще обнаруживали в

области хвоста, незначительно реже - области головки, почти в 2 раза реже - в теле железы.

Диагноз кальцифицирующего панкреатита при УЗИ установлен у 34,5% больных. У 21,1% больных (из них в 58,3% изолированно и в 41,7% случаев в сочетании с вирсунголитиазом) по сонографическим данным выявляли кальцификаты паренхимы ПЖ. По данным УЗИ структурные изменения ПЖ, по Кембриджской классификации определяемые как легкой степени, установлены у 11,5% больных, средней - 22,4%, тяжелой - 66,1%.

Установлено, что показатели, характеризующие состояние печени и желчевыводящей системы, свидетельствовали об умеренном нарушении оттока желчи с застоем ее в ЖП, повышением внутрипротокового давления и, как следствие - развитием холестаза. Причем, совокупность признаков билиарной гипертензии при кистах головки ПЖ наблюдалась у 66,7% больных, против 26,7% пациентов с локализацией псевдокисты в теле железы.

Отмечали увеличение печени, застой желчи в ЖП больных, что подтверждало негативное взаимовлияние заболевания на состояние печени и желчевыводящей системы. При этом более выраженные изменения печени определялись у больных III группы ( $p < 0,05$ ), что может быть связано с длительным течением ХП и реактивными изменениями печени.

КТ, которую выполняли больным ХП, позволила определить структурные особенности ПЖ, патогномичные признаки патологии, изменения соседних органов и в конечном итоге - установить степень структурных изменений ПЖ по Кембриджской классификации. Так, установлено, что для больных характерны были тяжелые структурные изменения ПЖ, особенно в II и IV группах ( $\chi^2 = 10,21$ ,  $p = 0,001$  и  $\chi^2 = 13,0$ ,  $p = 0,0003$  соответственно). Однако в III группе структурные изменения были менее выраженными, у больных установлена их средняя и тяжелая степень почти с одинаковой частотой ( $p < 0,05$ ).

Увеличение размеров ПЖ при различных формах панкреатита установлено у большинства больных (72,8%), в основном за счет головки (46,6%). По соотношению частоты увеличения размеров отделов ПЖ по группам чаще всего

обнаруживали увеличение головки и тела у больных I группы (обструктивная форма ХП), хвоста - III группы (фиброзно-паренхиматозная), а вот на всем протяжении поджелудочная железа была зачастую увеличена у больных IV группы. Характерным для ХП было расширение ГПП, которое выявлено у 55,3% пациентов, диаметр его составлял  $(6,80 \pm 0,37)$  мм, из них в половине случаев отмечали извилистость контура и уплотнение стенок. Расширение ГПП было достоверно чаще и более значительным по размерам в I и II группе (78,6% и 79,3% соответственно), а наименее выраженным было в IV группе больных (23,1%) ( $p < 0,05$ ).

Кальцификаты паренхимы, которые являются патогномоничным признаком ХП, обнаружены в 35,0% больных, причем достоверно чаще у больных II группы (89,7%,  $p < 0,05$ ). А кальцинаты в протоках ПЖ чаще выявляли у больных I группы - 64,3% ( $\chi^2 = 26,90$ ,  $p = 0,0001$ ), что было причиной обструкции ГПП. Другой причиной обструкции ГПП у больных I группы были псевдокисты, обнаруженные КТ у 42,9% больных. Псевдокисты по данным КТ обнаружены у 100,0% больных IV группы и 42,9% больных I группы ( $p < 0,05$ ). Причем, достоверно чаще в IV группе выявляли псевдокисты больших размеров (от 10 мм до 135 мм, в среднем -  $43,4 \pm 4,5$  мм), (96,2%,  $\chi^2 = 28,53$ ,  $p = 9,68E-08$ ). Псевдокисты небольших размеров (до 10 мм) обнаруживали в редких случаях, чаще всего - в I группе (14,3%), но расположение их было таким, что вызвало обструкцию ГПП. Относительно размеров псевдокист, то самыми крупными они были у пациентов IV ( $p < 0,05$ ) и I групп ( $p < 0,005$ ). По данным КТ выявлены изменения и других органов брюшной полости, в первую очередь - билиарной системы (76,8%). С наибольшей частотой выявляли признаки холестаза (25,2%), хронического холецистита (17,5%), кисты правой / левой почки (13,6%).

КТ позволила установить диагноз и получить представление о форме панкреатита в 82,4% случаев, определить состояние соседних органов - печени и желчевыводящей системы по денситометрической плотности и распределению контраста. КТ и УЗИ – высокоинформативные методы диагностики осложненных форм панкреатита и совпадение выводов составляло 76,5%.

При ЭРХПГ уточнен диагноз ХП в 94,4% случаев, что составило эффективность ЭРХПГ. Причем, при кальцифицирующем и обструктивном ХП эффективность метода составила 100,0% (за счет наличия камней и дилатации ГПП), при фиброзно-паренхиматозном - 93,8% (за счет сужения ГПП в области головки). Самым сложным для диагностики с помощью ЭРХПГ является ХП, осложненный псевдокистой (эффективность метода самая низкая - 83,4%). Но у 16,9% больных IV группы метод ЭРХПГ позволил установить связь полости псевдокисты с протоком ПЖ, что имело решающее значение для определения дальнейшей тактики лечения. По данным ЭРХПГ структурные изменения ПЖ, по Кембриджской классификации определяемые как легкой степени, установлены у 12,1% больных, средней - 31,3%, тяжелой - 56,6%. При ЭРХПГ определено, что для больных ХП характерно расширение и неравномерность просвета ГПП (65,1%) и изменения контура (45,8%). Расширение панкреатического протока более характерно для больных с обструктивным и кальцифицирующим ХП, и было более значительное в I и II группах больных, по сравнению с III и IV ( $p < 0,025$  и  $p < 0,05$  соответственно). Патогномоничным признаком ХП, который выявляется методом ЭРХПГ, является наличие кальцификатов паренхимы или конкрементов ГПП, которые являются причиной обструктивного панкреатита.

Суммируя данные, полученные с помощью инструментальных методов визуализации ПЖ (УЗИ, КТ, ЭРХПГ) можно заключить, что для больных I (обструктивная форма ХП), II (кальцифицирующий) и IV (ХП, осложненный псевдокистой) характерны значительные структурные изменения. Для больных III группы (фиброзно-паренхиматозная) значительные структурные изменения в ПЖ не характерны.

Морфологическое исследование ПЖ позволило установить наличие у больных ХП диффузного или сегментарного фиброза 4 степеней выраженности. Легкая (I) степень фиброза ПЖ выявлена у 6,7% больных и характеризовалась перилобулярным фиброзом, сохранением экзокринной паренхимы и инсул. Степень II определена в 20,0% случаев, она характеризовалась умеренным фиброзом сегментов и умеренной атрофией экзокринной части ПЖ.

Воспалительный инфильтрат в фиброзной ткани формировали многочисленные лимфоциты, плазматические клетки, единичные макрофаги, лейкоциты. У 8,7% больных наблюдался очаговый некроз экзокринной части ПЖ. Построение инсулярной ткани не отличалась от таковой у больных с отсутствием атрофии железы. Степень III фиброза, высокая степень фиброза сегментов ПЖ, определена у 16,7% больных. При этом ацинарную паренхиму разделяли широкие фиброзные поля. В некоторых случаях остатки паренхимы лежали между полей жировой ткани. Инсулярная ткань представлена сохраненной эндокринной тканью и тубуло-инсулярными комплексами, как признак вновь воссозданной инсулярной ткани в условиях активной регенерации экзокринной части ПЖ при ХП. IV степень фиброза, которая выявлена у 56,7% больных, характеризовалась полной атрофией части экзокринной ткани и плотным фиброзом ПЖ. Поля фиброзной ткани были слабо инфильтрированы лимфоцитами.

Установлено, что у больных обследованных групп фиброзирование ПЖ делилось на рыхлое и плотное, что отражает качественное состояние соединительной ткани при ХП. Рыхлое фиброзирование было типичное для легкой и умеренной степени фиброза, а плотное - для высокой степени фиброза и полного фиброза. При высокой степени фиброза и тяжелой атрофии ПЖ соединительная ткань окутывает безмиелиновые нервы, наблюдается расширение протоков, появление в них кальцинатов, а также дисплазия и сквамозная метаплазия эпителия протоков. Это обуславливает прогрессирование панкреатита, появление стойкого болевого синдрома, способствует развитию передкарциномного состояния железы. При тяжелом течении ХП наблюдается последовательное развитие перидуктального, перилобулярного и внутрислобулярного видов фиброза, что сопровождается нарастанием экспрессии коллагена и приводит, в конечном итоге, к циррозу паренхимы железы.

Определено, что при ХП проапоптотические протеазы ДНК-аза I и эндонуклеаза-G экспрессируются в цитоплазме клеток разных частей ПЖ: ДНК-аза I экспрессируется в цитоплазме ацинарных клеток, а эндонуклеаза-G в части инсулярной клеток и в эпителии протоков, что свидетельствует о существовании

различных механизмов апоптоза в экзо и эндокринной частях ПЖ. При регенерации ПЖ в условиях ХП, на III и IV стадии ее фиброза, в экзокринной части формируются тубулярные комплексы. Обязательным элементом этих комплексов являются эндокринные клетки, в цитоплазме которых экспрессируется эндонуклеаза-G.

Проведенные морфометрические исследования структурных элементов ПЖ у больных определили, что в процессе развития фиброза при ХП прогрессивно уменьшается объем площади экзокринной ткани, увеличивается площадь протоков и эндокринной ткани. Формирование фиброзной ткани при ХП начинается от протоков и постепенно охватывает междольковое пространство и проникает внутрь долей ПЖ. По мере прогрессирования фибропластических изменений уменьшается объемная доля экзокринной ткани, в том числе и за счет активации механизмов апоптоза. Замещение ацинарной ткани происходит также за счет жировой дистрофии. Вследствие прогрессирующего фиброза при ХП меняется структура протоковой системы железы, появляются тубулярные комплексы - мелкие пролиферирующие протоки с дисплазией эпителия. Формируются тубуло-островковые комплексы, которые представляют собой структуру из мелких протоков в тесной связи с эндокринными островками.

Повышение активности панкреатических ферментов в сыворотке крови больных свидетельствовало о нарушении целостности паренхимы ПЖ или застое ее секрета на том или ином участке протоков ПЖ. Так, у большинства больных были достоверно повышенными активность амилазы (в 61,6% случаев), активность трипсина (85,9%) - в 3,5 раза и фосфолипазы (84,6%) - в 2,3 раза по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). Активность липазы у большинства больных (69,7%) была в пределах нормы, только у трети пациентов отмечалось ее повышение (30,3% случая).

Чаще всего активность  $\alpha$ -амилазы повышалась у больных I и IV группы (с одинаково частотой 70,0%), что было обусловлено обострением процесса или препятствием оттока панкреатического сока, а повышение активности трипсина

чаще отмечалось у больных III группы (91,0%). Достоверных различий частоты и выраженности активности липазы и фосфолипазы по группам не установлено.

Итак, одним из ведущих механизмов развития хронического воспалительного процесса в ПЖ является задержка выделения и внутриорганный активация панкреатических ферментов, в первую очередь трипсина и липазы, которые постепенно вызывают аутолиз паренхимы железы. Это подтверждалось достаточно высокой активностью ферментов в сыворотке крови у пациентов всех групп. После стимуляции ПЖ выявлено повышение дебит-часа панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом, что согласуется с данными, полученными интраоперационно, и свидетельствует о сохранении функциональной способности органа и наличии участков неповрежденной паренхимы железы, которая вырабатывает ферменты.

Изменения уровня фекальной эластазы, которые характерны для умеренно выраженной и выраженной ВМПЖ, с наивысшей частотой обнаружены у больных II и III групп (70,3% и 71,9%, соответственно). Однако, выраженную ВМПЖ чаще выявляли у больных II группы по сравнению с I ( $\chi^2 = 2,78$ ,  $p = 0,096$ ) и III ( $\chi^2 = 0,036$ ,  $p = 0,85$ ) группами. У больных IV группы такого уровня эластазы-1 не обнаружено. Об умеренной ВМПЖ свидетельствовало снижение уровня фекальной эластазы менее 200 мкг / г, но более 100 мкг / ч. Такая степень ВМПЖ установлена чаще всего у больных III группы 68,8%, в то время как в I она была у 55,6 % ( $\chi^2 = 0,12$ ,  $p = 0,73$ ), во II - 51,4% ( $\chi^2 = 1,49$ ,  $p = 0,22$ ), а в IV самой низкой - в 41,2% ( $\chi^2 = 2,45$ ,  $p = 0,12$ ). Эти данные свидетельствуют о высокой степени поражения паренхимы ПЖ у больных II и III групп (по данным фекального эластазного теста).

То есть, по полученным данным функциональная активность ПЖ была сохранена у 83,3% больных, что совпадает с данными литературы об изменении показателей функциональной активности ПЖ при повреждении 90,0% паренхимы железы [34, 39, 313].

## ГЛАВА 5

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ТЕЧЕНИЯ  
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА С ОСНОВНЫМИ ЛАБОРАТОРНЫМИ  
ПОКАЗАТЕЛЯМИ

5.1. Характеристика иммунного статуса больных клиничко-морфологическими формами хронического панкреатита

5.1.1. Изменения клеточного и гуморального иммунитета у больных клиничко-морфологическими формами хронического панкреатита. Нарушение иммунного статуса выявлено у всех больных ХП. Количество лейкоцитов у больных ХП было достоверно выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ), но не превышало общепринятую норму (табл. 5.1). Активация воспаления, по данным показателей лейкоцитов крови, была у 18,9% больных. Анализ этого показателя в зависимости от формы ХП показал, что чаще всего повышение уровня лейкоцитов определено в I группе больных - более чем у трети (38,5%), что достоверно выше, чем в III группе (11,4%,  $\chi^2 = 4,26$   $p = 0,039$ ), но не отличается от уровня II (17,2%) и IV (20,7%) (табл. 5.2).

У всех больных отмечали достоверное повышение общего количества лимфоцитов, как абсолютного числа, так и их процентного содержания (см. табл. 5.1,  $p < 0,01$ ), причем независимо от формы заболевания. У больных всех групп выявлено снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3 +), Т-хелперов (CD4 +) ( $p < 0,01$ ).

Отмечалось повышение абсолютного количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8 +) у пациентов I, II и IV групп ( $p_{1,2,4} < 0,01$ ).

Установлено достоверное повышение абсолютного количества натуральных киллеров (CD16 +) при ХП, но относительное их количество не имело значительных отклонений от показателей группы контроля.

У всех больных был пониженным индекс иммунорегуляции (CD4 + / CD8 +), причем более значительно - у пациентов III и IV групп ( $p < 0,01$ ).

Таблица 5.1 – Показатели клеточного иммунитета у больных хроническим панкреатитом

| Показатель                 | I группа<br>(n=13) | II группа<br>(n=29) | III группа<br>(n=35)     | IV группа<br>(n=29)      | Всего<br>(n=106) | Контроль<br>(n=50) |
|----------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|--------------------|
| лейкоциты, $10^9/\text{л}$ | 7,42±0,82*#        | 6,35±0,44*          | 5,65±0,34                | 7,20±0,73*               | 6,49±0,28*       | 5,35±0,21          |
| лимфоциты, %               | 33,69±3,54         | 33,45±2,09*         | 34,77±1,67*              | 30,52±1,88               | 32,81±1,07*      | 28,71±0,81         |
| лимфоциты, $10^9/\text{л}$ | 2,43±0,33*         | 2,01±0,15*          | 1,89±0,12*               | 2,01±0,17*               | 2,02±0,08*       | 1,61±0,07          |
| CD3+, %                    | 42,31±1,69*        | 44,93±2,21*         | 44,38±1,70*              | 44,07±1,64*              | 44,19±0,96*      | 50,88±0,68         |
| CD3+, $10^9/\text{л}$      | 1,06±0,13*         | 0,96±0,11           | 0,82±0,06                | 0,89±0,08                | 0,91±0,05*       | 0,76±0,04          |
| CD4+, %                    | 27,23±1,13*        | 27,97±1,72*         | 28,68±1,49*              | 26,11±1,13*              | 27,62±0,76*      | 38,71±0,52         |
| CD4+, $10^9/\text{л}$      | 0,66±0,08          | 0,59±0,08           | 0,54±0,05                | 0,51±0,03                | 0,56±0,03        | 0,53±0,03          |
| CD8+, %                    | 19,15±1,64         | 17,21±1,22          | 17,91±1,31               | 19,30±1,13               | 18,23±0,66       | 18,39±0,57         |
| CD8+, $10^9/\text{л}$      | 0,50±0,07*         | 0,37±0,02*          | 0,33±0,03                | 0,39±0,04*               | 0,38±0,02*       | 0,30±0,02          |
| CD16+, %                   | 20,85±2,77         | 19,83±2,38          | 19,74±1,44               | 18,78±1,74               | 19,55±1,04       | 19,07±0,90         |
| CD16+, $10^9/\text{л}$     | 0,48±0,09          | 0,46±0,10           | 0,37±0,04                | 0,37±0,04                | 0,41±0,03*       | 0,31±0,02          |
| CD4+/CD8+                  | 1,92±0,25          | 1,82±0,13           | 1,79±0,13*               | 1,47±0,08*               | 1,73±0,07*       | 1,97±0,07          |
| НСТ                        | 19,92±1,81*        | 25,32±1,20*         | 14,00±0,83* <sup>1</sup> | 23,18±5,22* <sup>1</sup> | 18,43±1,96*      | 12,03±0,74         |

Примечания: 1. \* - достоверность различий ( $p < 0,01$ ) между показателями больных с контролем;

2. + - достоверность различий ( $p < 0,02$ ) между показателями больных II и III групп;

3. # - достоверность различий ( $p < 0,02$ ) между показателями больных I и III групп;

4. 1 - достоверность различий ( $p < 0,002$ ) между показателями больных II группы по сравнению с III и IV

Таблица 5.2 – Показатели гуморального иммунитета и экспрессия активационных рецепторов на лимфоцитах HLA-DR у больных хроническим панкреатитом

| Показатель                 | I группа<br>(n=13 ) | II группа<br>(n=29)     | III группа<br>(n=35) | IV группа<br>(n=29) | Всего<br>(n=106) | Контроль<br>(n=50) |
|----------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|------------------|--------------------|
| CD19+, %                   | 18,85±2,69          | 17,35±1,42              | 20,74±1,29*          | 19,52±2,04*         | 19,22±0,86       | 14,78±0,48         |
| CD19+, 10 <sup>9</sup> /л  | 0,51±0,12*          | 0,38±0,06*              | 0,40±0,04*           | 0,38±0,04*          | 0,40±0,03*       | 0,25±0,01          |
| T/B                        | 2,83±0,35           | 2,87±0,19               | 2,47±0,19            | 2,75±0,24           | 2,70±0,11        | 2,78±0,15          |
| HLA-DR %                   | 20,6±2,26           | 17,89±0,67*             | 18,16±0,99*          | 26,06±1,25*         | 19,69±0,6*       | 21,49±0,59         |
| HLA-DR, 10 <sup>9</sup> /л | 0,27±0,03           | 0,19±0,02*              | 0,21±0,01*           | 0,34±0,05           | 0,23±0,01*       | 0,33±0,02          |
| ЦИК, ед.опт.пл.            | 5,17±0,56*          | 4,97±0,54* <sup>+</sup> | 7,38±0,56*           | 5,66±0,57*          | 5,98±0,33*       | 3,42±0,23          |
| IgA, г/л                   | 3,63±0,70           | 3,12±0,26*              | 3,02±0,28*           | 2,46±0,16           | 3,02±0,16*       | 2,25±0,26          |
| IgM, г/л                   | 1,82±0,24           | 1,65±0,13               | 1,71±0,14            | 1,88±0,19           | 0,73±0,08        | 1,53±0,1           |
| IgG, г/л                   | 14,60±0,85*         | 15,05±0,66*             | 14,68±0,69*          | 13,78±0,90          | 14,65±0,39*      | 12,72±0,42         |

Примечания:

1. \* - достоверность различий ( $p < 0,01$ ) между показателями больных с контролем;
2. + - достоверность различий ( $p < 0,02$ ) между показателями больных II и III групп;
3. # - достоверность различий ( $p < 0,02$ ) между показателями больных I и III групп;
4. 1 - достоверность различий ( $p < 0,002$ ) между показателями больных II группы по сравнению с III и IV

НСТ-тест характеризует две основные стадии фагоцитоза - поглощение чужеродных частиц и переваривание - "кислородный взрыв". Проведенные исследования НСТ-теста у больных ХП свидетельствуют о функциональной полноценности нейтрофилов при этом заболевании. У всех больных установлена повышенная фагоцитарная активность нейтрофилов - показатели неспецифической резистентности (НСТ) были достоверно выше контроля, причем наиболее значительное их повышение выявлено во II группе больных по сравнению с III и IV ( $p < 0,002$ ), что может свидетельствовать о высокой бактериальной заселенности, которая приводит к увеличению числа активированных гранулоцитов, способных поглощать и восстанавливать НСТ.

В отношении гуморального иммунитета - также установлены значительные изменения его показателей (см. табл. 5.2). Так, об активации гуморального звена иммунитета у всех больных свидетельствовало значительное повышение уровня ЦИК и маркеров В-лимфоцитов (CD19 +) ( $p < 0,01$ ), причем достоверных различий значений этих показателей по группам не установлено. Уровень иммуноглобулинов определяли для выяснения адекватности ответа иммунной системы. Установлено, что содержание IgG и IgA было повышенным, причем наиболее значительно у больных II и III групп ( $p < 0,01$ ), а уровень IgM достоверно не отличался от контроля.

Для более детальной характеристики иммунных нарушений учитывали коэффициент диагностической ценности, который позволяет с учетом средних величин параметров в группе, их дисперсий отобрать показатели, отличные от нормы в большей степени и получить таким образом формулу расстройств иммунной системы (ФРИС), которая включает 3 наиболее информативных показателя. Как показывает ФРИС (табл. 5.3), в I группе наиболее значимые отклонения наблюдали по уровню общих CD3 +, уровню CD4 +, цитотоксических CD8 +. Во II группе наиболее диагностически значимым показателем является уровень CD4 +, далее - уровень общих CD3 + и цитотоксических CD8 +. В III и IV группах наиболее диагностически значимым показателем был уровень CD4 +, далее - уровень общих CD3 +, индекс иммунорегуляции CD4 + / CD8 +.

Таблица 5.3 – Формула расстройств иммунной системы у обследованных больных

| Группы больных | ФРИС  |  |
|----------------|---|--|
|                | клеточный иммунитет   | гуморальный иммунитет  |
| I группа       | CD3 <sub>2</sub> <sup>-</sup> , CD4 <sub>2</sub> <sup>-</sup> CD8 <sub>1</sub> <sup>+</sup>       | ЦИК <sub>2</sub> <sup>+</sup> , IgG <sub>2</sub> <sup>+</sup> , IgA <sub>1</sub> <sup>+</sup>  |
| II группа      | CD4 <sub>2</sub> <sup>-</sup> , CD3 <sub>2</sub> <sup>-</sup> , CD8 <sub>1</sub> <sup>+</sup>     | ЦИК <sub>2</sub> <sup>+</sup> , IgG <sub>3</sub> <sup>+</sup> , IgA <sub>2</sub> <sup>+</sup>  |
| III группа     | CD4 <sub>2</sub> <sup>-</sup> , CD3 <sub>2</sub> <sup>-</sup> , CD4/CD8 <sub>2</sub> <sup>-</sup> | CD19 <sub>3</sub> <sup>+</sup> , ЦИК <sub>3</sub> <sup>+</sup> , IgG <sub>2</sub> <sup>+</sup> |
| IV группа      | CD4 <sub>2</sub> <sup>-</sup> , CD3 <sub>2</sub> <sup>-</sup> , CD4/CD8 <sub>2</sub> <sup>-</sup> | CD19 <sub>3</sub> <sup>+</sup> , ЦИК <sub>2</sub> <sup>+</sup> , IgG <sub>1</sub> <sup>+</sup> |

Примечания:

1. (+) - гиперфункция;
2. (-) - иммунная недостаточность
3. 1 (2, 3) - степень иммунных расстройств

Анализируя показатели гуморального звена иммунитета, установили, что для всех исследованных групп больных характерен повышенный уровень ЦИК (в III группе наивысший, 3-й степени). ФРИС в III и IV группах заключается в повышении уровня В-лимфоцитов 3-й степени. Во всех группах наблюдали гиперпродукцию IgG (во II – более высокой степени). Кроме того, во II группе наблюдали гиперпродукцию IgA 2-й степени. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об активации гуморального звена иммунитета и о полноценном иммунном ответе у больных I, II группы. В III группе иммунные расстройства значительно выражены и полноценного иммунного ответа мы не определили. По ФРИС, характеризующей клеточный иммунитет, значительные отклонения установлены у больных III и IV групп, а по гуморальному иммунитету - во II и III группах.

Таким образом, у больных ХП установлена выраженная дисфункция клеточного и гуморального иммунитета: снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), повышение уровня цитотоксических клеток (CD8<sup>+</sup>), фагоцитарной активности нейтрофилов, активация гуморального звена иммунитета у всех больных по уровню ЦИК и маркеров В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>).

Функциональная активность HLA-DR + лимфоцитов была пониженной, причем наиболее значительно у больных II и III групп, что в сочетании с увеличением популяции натуральных киллеров (CD16 +) является неблагоприятной ситуацией и может способствовать развитию аутоиммунной агрессии у больных ХП. Все эти нарушения, безусловно, ухудшают течение заболевания.

5.1.2. Роль медиаторов воспаления (TNF- $\alpha$ , IL-10) и маркеров фиброгенеза (TGF- $\beta$ 1) в прогрессировании клинко-морфологических форм хронического панкреатита. Как было сказано ранее, значительную роль в развитии и прогрессировании ХП играют интерлейкины (воспалительные и противовоспалительные) и медиаторы фиброзных процессов. Поэтому важным было определить уровень интерлейкинов - воспалительного TNF- $\alpha$ , противовоспалительного - IL-10, маркера фиброобразования - TGF-  $\beta$ 1.

В результате проведенного исследования отмечены достоверные различия уровня цитокинов в сыворотке крови у больных ХП по отношению к показателям группы контроля (табл. 5.4). Было отмечено повышение способности клеток к продукции основных провоспалительных цитокинов: TNF- $\alpha$ , уровень которого был достоверно повышенным у всех больных, причем в I и IV группах установлено достоверно более значительное повышение, чем во II и III ( $p < 0,05$ ).

Уровень продукции противовоспалительного цитокина IL-10 был повышен у всех больных, наиболее значительно - у пациентов IV группы ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о напряжении иммунитета и дисбалансе в цитокиновом звене иммунной системы. Уровень продукции TGF- $\beta$ 1 также был достоверно высоким во всех группах больных по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). Кроме противовоспалительной активности TGF- $\beta$ 1 является мощным профиброгенным фактором. Он может блокировать воспалительную реакцию, одновременно растормаживая синтез коллагена и обеспечивая ремоделирование внеклеточного матрикса.

Таблица 5.4 – Характеристика уровня медиаторов воспаления и маркеров фиброгенеза у больных хроническим панкреатитом

| Группа          | TNF- $\alpha$ , пг/мл            | IL -10, пг/мл      | TGF- $\beta$ 1, нг/мл |
|-----------------|----------------------------------|--------------------|-----------------------|
| I (n=9)         | 197,33 $\pm$ 2,21*               | 31,32 $\pm$ 0,32*  | 23,5 $\pm$ 0,64*£     |
| II (n=37)       | 174,34 $\pm$ 12,16* <sup>+</sup> | 30,41 $\pm$ 0,41*  | 29,06 $\pm$ 0,55*     |
| III (n=32)      | 178,78 $\pm$ 1,88* <sup>1</sup>  | 31,67 $\pm$ 0,68*  | 27,62 $\pm$ 0,56*     |
| IV (n=17)       | 194,44 $\pm$ 2,62*               | 42,08 $\pm$ 0,94*# | 21,16 $\pm$ 0,67*£    |
| всего (n=95)    | 185,84 $\pm$ 2,61*               | 33,01 $\pm$ 0,54*  | 26,50 $\pm$ 0,44*     |
| контроль (n=20) | 22,0 $\pm$ 0,81                  | 28,6 $\pm$ 1,83    | 3,46 $\pm$ 0,07       |

Примечания:

1. \* - достоверность различий ( $p < 0,001$ ) со здоровыми людьми
2. + - достоверность различий ( $p < 0,001$ ) II группы по сравнению с I, IV
3. 1 - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) III группы по сравнению с I, IV
4. £ - достоверность различий ( $p < 0,001$ ) I и IV групп по сравнению с II, III
5. # - достоверность различий ( $p < 0,001$ ) IV группы по сравнению со II

Следует отметить, что при межгрупповом анализе уровень профиброгенного цитокина TGF- $\beta$ 1 был достоверно выше во II и III группах больных, что свидетельствует о высокой активности фиброзных процессов в паренхиме ПЖ пациентов этих групп ( $p < 0,001$ ). TGF- $\beta$ 1 - играет основную роль в фиброгенезе ПЖ, он стимулирует рост клеток мезенхимального происхождения и усиливает синтез протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген, фибронектин и протеогликаны.

Нарушение цитокиновой регуляции иммунной системы у пациентов с ХП свидетельствует о наличии вторичной иммунной недостаточности, которая способствует персистированию воспалительного процесса в ПЖ. Повышение цитокинпродуцирующей способности иммунокомпетентных клеток соответствовало активности заболевания по данным клинического, биохимического и инструментального обследования больных. Обращает на себя

внимание тот факт, что у многих больных изменения продукции про- и противовоспалительных цитокинов носят разнонаправленный характер.

Так, при изучении способности клеток крови к продукции цитокинов у больных ХП было установлено, что уровни продукции TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$ 1 у пациентов с ХП были достоверно повышены по отношению к показателям контрольной группы. Кроме того, анализ цитокинпродуцирующей способности клеток крови у больных ХП в зависимости от формы заболевания установил достоверные различия их продукции. Так, уровень провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ ) был наиболее значительным у больных I и IV групп ( $p < 0,001$ ), что может свидетельствовать о более выраженной интенсивности воспалительного процесса у больных обструктивным ХП и ХП, осложненным псевдокистой. Содержание маркера фиброзных процессов TGF- $\beta$ 1 было достоверно выше во II и III группах больных, что свидетельствует о высоком потенциале фиброзирования паренхимы ПЖ пациентов этих групп ( $p < 0,001$ ). Таким образом, анализ результатов исследования способности клеток крови к продукции цитокинов у больных ХП позволяет считать, что дисбаланс цитокиновой системы с высоким уровнем фиброзных процессов наиболее выражен при кальцифицирующей и фиброзно-воспалительной формах ХП.

5.1.3. Значимость маркеров панкреатолитиаза (REG-1 $\alpha$ , лактоферрин) и апоптоза (FAS / APO CD95) при клинко-морфологических формах хронического панкреатита. Об участии литостатина (REG-1 $\alpha$ ) и лактоферрина в процессах кальцификации и образования конкрементов в протоках ПЖ свидетельствуют данные многих исследователей [34, 94, 348, 353, 408]. Специфический белок «панкреатических камней» - pancreatic stone protein (PSP, или литостатин) составляет 5% всего секретируемого ацинусами протеина и подавляет рост кристаллов карбоната кальция. Лактоферрин, напротив, является основой «панкреатических камней», которые образуются за счет абсорбции его белковыми преципитатами. Нами было изучено содержание этих показателей в крови больных различными формами ХП. Результаты исследования представлены в табл. 5.5.

Таблица 5.5 – Характеристика маркеров панкреатолитиаза и уровня рецепторов апоптоза у больных хроническим панкреатитом

| Группа             | Литостатин<br>(REG-1 $\alpha$ ), пг/мл              | Лактоферрин,<br>нг/мл               | CD95+                        |                               |
|--------------------|---|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
|                    |   |                                     | абс.ч.                       | %                             |
| I (n=9)            | 1183,22 $\pm$ 70,69 <sup>*<math>\times</math></sup> | 17669,44 $\pm$ 841,39 <sup>*</sup>  | 0,31 $\pm$ 0,06              | 15,89 $\pm$ 1,36              |
| II (n=37)          | 983,86 $\pm$ 8,83 <sup>*</sup>                      | 17461,892 $\pm$ 261,18 <sup>*</sup> | 0,27 $\pm$ 0,03              | 15,08 $\pm$ 0,83 <sup>*</sup> |
| III (n=32)         | 1779,91 $\pm$ 109,86 <sup>*!#</sup>                 | 7305,72 $\pm$ 40,74 <sup>*#</sup>   | 0,24 $\pm$ 0,02 <sup>*</sup> | 15,78 $\pm$ 0,43 <sup>*</sup> |
| IV (n=17)          | 2256,94 $\pm$ 57,79 <sup>*#</sup>                   | 7218,88 $\pm$ 51,45 <sup>*#</sup>   | 0,27 $\pm$ 0,03 <sup>*</sup> | 19,06 $\pm$ 1,05              |
| всего<br>(n=95)    | 1498,71 $\pm$ 63,80 <sup>*</sup>                    | 12227,57 $\pm$ 542,29 <sup>*</sup>  | 0,26 $\pm$ 0,02 <sup>*</sup> | 16,11 $\pm$ 0,45              |
| контроль<br>(n=20) | 185,0 $\pm$ 23,0                                    | 653,57 $\pm$ 11,89                  | 0,24 $\pm$ 0,02              | 17,24 $\pm$ 0,57              |

Примечания:

1. \* - достоверность различий ( $p < 0,001$ ) со здоровыми людьми;
2. # - достоверность различий ( $p < 0,001$ ) III и IV групп по сравнению с I, II группами;
3.  $\times$  - достоверность различий ( $p < 0,001$ ) I и II групп;
4. ! - достоверность различий ( $p < 0,001$ ) III и IV групп

Известно, что важную роль в патогенезе панкреатитов имеет процесс апоптоза. При усилении апоптоза развивается некроз, то есть усиливается аутолиз ПЖ. При ослаблении апоптоза генетически поврежденным клеткам предоставляется возможность пролиферации, что ведет к гиперплазии, а затем к опухолевой трансформации. Установлено, что содержание маркера апоптоза CD95 + изменялось разнонаправленно: если у больных IV группы уровень его был повышенным относительно группы сравнения, то в I, II и III - содержание его было сниженным, причем в двух последних - достоверно ( $p < 0,01$ ).

Как видно из табл. 5.5, для всех больных ХП характерно значительное повышение уровня литостатина (REG-1 $\alpha$ ) в 8,7 раза ( $p < 0,001$ ). Литостатин является одним из стабилизаторов кальция, то есть он поддерживает кальций в растворимом состоянии. Главная роль литостатина связана с ингибированием энуклеации, агрегации и образования солей кальция. Повышение уровня литостатина у больных ХП, вероятно, является протективной реакцией для препятствия образования камней в протоках и кальцификатов в паренхиме ПЖ. Однако, при межгрупповом анализе установлено, что у больных I и II групп его уровень достоверно ниже по сравнению с пациентами III и IV - в 1,5 и 1,9 и 1,8 и 2,3 раза, соответственно ( $p < 0,001$ ). Наиболее значительно сниженным по сравнению с пациентами с другими формами ХП, уровень этого показателя был у больных II группы.

Для другого участника камнеобразования - лактоферрина - характерными были такие же изменения: значительное повышение его содержания в сыворотке крови всех больных в 18,7 раза ( $p < 0,001$ ); более значительное у больных I и II групп по сравнению с пациентами III и IV в равной пропорции - в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ).

Для сопоставления зависимости маркеров фиброза и камнеобразования, которые определены в различных единицах измерения, нами рассчитаны коэффициенты значений этих показателей относительно контроля и их соотношение (контрольные значения изученных показателей принимали за 1,0) (табл. 5.6).

Как видно из табл. 5.6, показатели камнеобразования наиболее значительно были изменены у больных I и II групп. Так, у этих больных уровень литостатина (REG-1 $\alpha$ ) был почти в 2 раза ниже, а лактоферрина - почти в 2 раза выше, чем у пациентов III и IV групп. Маркер фиброза и его активатор (TGF- $\beta$ 1) был наиболее измененным у больных II и III групп, хотя достоверной разницы с показателями больных I и IV групп не установлено.

При определении соотношений между маркерами камнеобразования REG-1 $\alpha$ /лактоферрин (коэффициент кальцификации) установлено, что наименьшее значение его характерно для I и II группы (0,2), у которых обнаружены кальцинаты протоков / кальцификаты паренхимы.

Таблица 5.6 – Коэффициенты соотношений показателей камнеобразования и фиброза у больных хроническим панкреатитом

| Коэффициент                    | I группа<br>(n=12) | II группа<br>(n=33) | III группа<br>(n=42) | IV группа<br>(n=33) | Контроль<br>(n=20) |
|--------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|--------------------|
| REG-1 $\alpha$                 | 6,4                | 5,3                 | 9,9                  | 12,2                | 1,0                |
| лактоферрин                    | 27,0               | 26,7                | 11,2                 | 11,0                | 1,0                |
| TGF- $\beta$ 1                 | 6,8                | 8,4                 | 8,0                  | 6,1                 | 1,0                |
| REG-1 $\alpha$ /лактоферрин    | 0,2                | 0,2                 | 0,9                  | 2                   | 1,0                |
| REG-1 $\alpha$ /TGF- $\beta$ 1 | 0,9                | 0,6                 | 1,2                  | 2                   | 1,0                |

В III группе больных коэффициент кальцификации составлял 0,9, то есть приближался к 1,0, что может быть показателем вероятности камнеобразования. А в IV группе больных значение коэффициента было 2,0, то есть вероятность камнеобразования у пациентов этой группы низкая.

При определении соотношений между маркерами камнеобразования и фиброзирования установлено, что по коэффициенту REG-1 $\alpha$ /TGF- $\beta$ 1 о наличии камней свидетельствуют значения его ниже 1,0. Причем, более высокие его значение у больных I группы (от 0,6 до 1,0) могут указывать на наличие кальцинатов в ГПП, а ниже 0,6, выявленные у пациентов II группы - на кальцификаты паренхимы. При значениях этого коэффициента незначительно превышающих 1,0 (III группа - 1,2) кальцификатов и кальцинатов не установлено, но высока вероятность их образования. У больных IV группы, у которых

коэффициент составляет 2,0, вероятность кальцификации и образования кальцинатов в протоках низкая.

Таким образом, у всех больных ХП мы наблюдаем нарушение регуляторной, пролиферативной и активационной функций системы иммунитета, приводящие к дисбалансу в цитокиновом звене иммунитета и, как следствие, углублению воспалительного и фиброзного процесса.

Анализ корреляционных связей подтвердил значимость нарушений иммунной системы в развитии и течении ХП. Так, в I группе больных плотность паренхимы ПЖ по данным УЗИ имела прямую связь с индексом CD3 + / CD19 + ( $r = 0,85$ ;  $p = 0,014$ ), увеличение количества участков фиброза паренхимы ПЖ связано с повышением уровня IL-10 ( $r = 0,90$ ;  $p = 0,037$ ).

Прямой связью увеличения размеров ПЖ по данным КТ с индексом иммунорегуляции CD4 + / CD8 + ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,029$ ), уровнем ЦИК ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,032$ ), увеличением тяжести структурных изменений ПЖ по Кембриджской классификации и уровнем противовоспалительного IL-10 ( $r = 0,87$ ;  $p = 0,005$ ) подтверждена связь иммунной системы с развитием и течением ХП. Множественные корреляционные связи показателей структурных изменений ПЖ по данным ЭРХПГ и иммунитета (REG-1 $\alpha$  ( $r = -0,94$ ;  $p = 0,05$ ), CD3 + ( $r = 0,79$ ,  $p = 0,001$ ), CD8 + ( $r = 0,80$ ,  $p = 0,002$ ), CD4 + ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,03$ )) также свидетельствовали о важной роли иммунной системы в развитии и течении ХП. Установлена взаимосвязь выраженности хронического воспаления по данным морфологического исследования и уровня лимфоцитов периферической крови ( $r = -0,95$ ;  $p = 0,05$ ).

Наибольшее количество корреляционных связей определено между показателями иммунной системы и маркерами фиброзирования (ОП<sub>бсв</sub> -  $r = 0,63$ ,  $p = 0,002$ , ГА -  $r = 0,71$ ,  $p = 0,007$ ), эндогенной интоксикации (МСМ -  $r = 0,84$ ;  $p = 0,001$ ), ПОЛ-АОЗ ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,001$ ), холестаза ( $r = 0,76$ ,  $p = 0,0001$ ), метаболических нарушений (Са -  $r = 0,95$ ;  $p = 0,0008$ ), что подтверждало взаимовлияние иммунных факторов, показателей оксидативного стресса, холестаза у больных ХП. Во II группе больных подтверждено участие

противовоспалительных цитокинов (IL-10) и лактоферрина в развитии кальцификатов паренхимы ПЖ по данным УЗИ ( $r = -0,82$ ;  $p = 0,005$  и  $r = 0,59$ ;  $p = 0,044$  соответственно).

О значении иммунной системы в развитии камней паренхимы / протоков ПЖ может свидетельствовать отрицательная связь увеличения размеров ПЖ по данным КТ с уровнем литостатина (REG-1 $\alpha$  -  $r = -0,74$ ;  $p = 0,054$ ) и положительная - с содержанием CD4 + ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,03$ ). Установлены множественные корреляционные связи показателей иммунитета и структурных изменений ПЖ по данным ЭРХПГ (TGF- $\beta$ 1 ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,022$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,031$ ), REG-1 $\alpha$  ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,028$ ), CD3 + ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,04$ ). Установлена зависимость выраженности атрофии, фиброза и активности воспаления по данным морфологического исследования от уровня НСТ-положительных нейтрофилов ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,02$ ,  $r = 0,71$ ,  $p = 0,04$ ,  $r = 0,79$ ,  $p = 0,05$  соответственно).

Усиление выраженности эндогенной интоксикации (МСМ) также имело связь с нарушениями в системе иммунитета - CD3 + ( $r = -0,58$ ;  $p = 0,003$ ). Нарушение обмена липидов также негативно отражалось на состоянии иммунной системы, что подтверждалось связью уровня общих липидов и триглицеридов с уровнем TGF- $\beta$ 1 ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,002$  и  $r = 0,58$ ;  $p = 0,004$ , соответственно) и лактоферрина ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,003$  и  $r = 0,53$ ;  $p = 0,006$  соответственно). В III группе больных показана связь изменений плотности паренхимы ПЖ при УЗИ с нарушениями иммунорегуляции CD4 + / CD8 + ( $r = -0,54$ ,  $p = 0,009$ ), с уровнем противовоспалительных цитокинов - IL-10 ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,0009$ ). Показатели структурных изменений ПЖ по данным КТ (диаметр ГПП, наличие псевдокисты) коррелировали с показателями иммунной системы (лактоферрин, уровень IL-10, уровень CD3 +) -  $r = 0,59$ ;  $p = 0,02$ ,  $r = 0,57$ ;  $p = 0,03$ ,  $r = -0,97$ ;  $p = 0,05$ , соответственно.

О важной роли иммунной системы в течении ХП свидетельствует корреляция соотношения CD3 + / CD19 + и изменения контура ГПП ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,002$ ); с нарастанием выраженности фиброза связаны изменения диаметра ГПП, что подтверждают корреляции с иммунологическими и биохимическими

показателями (TGF-1 $\beta$  -  $r = -0,53$ ,  $p = 0,01$  и ОП<sub>бсв.</sub> ( $r = -0,84$ ,  $p = 0,036$ ). А наличие стриктуры ГПП отмечено при нарушении коэффициента ЦП/МДА, характеризующего состояние системы ПОЛ-АОЗ ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,007$ ).

Наибольшее количество корреляционных связей показателей системы иммунитета у больных III группы установлено с морфологическими показателями: выраженность атрофии имела связь с CD16 + ( $r = -0,82$ ;  $p = 0,008$ ), CD4 + ( $r = -0,87$ ;  $p = 0,01$ ), количеством лимфоцитов ( $r = -0,89$ ;  $p = 0,04$ ), выраженность фиброза имела прямую связь с уровнем лактоферрина и цитотоксических CD8 + лимфоцитов ( $r = 0,81$ ;  $p = 0,02$ ), выраженность воспаления - с нарушением соотношения CD3 + / CD19 + ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,003$ ), уровнем IL-10 ( $r = 0,74$ ;  $p = 0,02$ ) и CD16 + ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,03$ ).

У больных IV группы подтверждено значение в развитии заболевания иммунных факторов - CD8 + ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,02$ ), в прогрессировании фиброза по данным УЗИ - CD16 + ( $r = -0,51$ ;  $p = 0,03$ ). В развитии псевдокист также имело значение нарушения индекса CD3 + / CD19 + ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,002$ ), а при увеличении размера псевдокисты по данным КТ, отмечалось повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,05$ ). Аналогичные корреляционные связи установлены и у больных IV группы касательно роли иммунной системы в развитии и течении ХП по показателям ЭРХПГ, имевших связь с нарушениями структуры ПЖ, наличием депо контраста, то есть псевдокисты ПЖ (лактоферрин -  $r = 0,83$ ;  $p = 0,005$ , ЦИК -  $r = 0,69$ ;  $p = 0,024$ , CD3 + / CD19 + -  $r = 0,58$ ;  $p = 0,017$ , CD4 + / CD8 + -  $r = 0,60$ ;  $p = 0,01$ , CD19 + -  $r = 0,64$ ;  $p = 0,02$ , TGF-1 $\beta$  -  $r = 0,61$ ;  $p = 0,026$ , REG-1 $\alpha$  -  $r = 0,71$ ;  $p = 0,033$ ). У больных IV группы наибольшее количество корреляционных связей показателей системы иммунитета установлено с биохимическими: усиление процессов коллагенообразования (ОП<sub>бсв.</sub>, ГК) было связано с повышением уровня показателей иммунной системы (CD19 + -  $r = 0,53$ ;  $p = 0,002$ , CD16 + -  $r = 0,59$ ;  $p = 0,014$ , количеством лимфоцитов -  $r = 0,54$ ;  $p = 0,018$ , нарушением индекса CD3 + / CD19 + -  $r = 0,68$ ;  $p = 0,01$ ), выраженность эндогенной интоксикации (МСМ) зависела от уровня CD19 + ( $r = 0,67$ ;  $p = 0,003$ ), нарушение процессов ПОЛ-АОЗ

(СОД, ЦП / МДА) было также связано с нарушениями иммунной системы (CD16 + -  $r = 0,60$ ;  $p = 0,006$ , CD4 + -  $r = 0,61$ ;  $p = 0,008$ , уровень лактоферрина -  $r = 0,62$ ,  $p = 0,01$ ).

5.2. Биохимические показатели развития и прогрессирования клинко-морфологических форм хронического панкреатита

5.2.1. Характеристика биохимического компонента синдрома эндогенной интоксикации и маркеров фиброза у больных различными клинко-морфологическими формами хронического панкреатита. Одними из главных эндогенных медиаторов воспаления являются белки системного воспалительного ответа. Среди них маркером эндогенной интоксикации большинство исследователей признает МСМ. Увеличение уровня среднемолекулярных пептидов в плазме крови происходит при ряде патологических состояний, в том числе, при панкреатите, что совершенно очевидно, так как в плазму крови попадает высокий уровень протеолитических энзимов. Анализ содержания МСМ показал, что достоверное повышение их уровня (в 1,5-1,8 раза) было у подавляющего большинства больных ХП (67,8%), частота повышения достоверно не отличалась по группам. СРБ выявляли у 59,3% больных ХП, причем при обструктивном ХП (I группа) - у 100,0% больных, в других группах - более чем у половины больных (II - 52,9%, III - 60,0 %, IV - 57,1%) (табл. 5.7, 5.8).

Анализ выраженности воспаления по уровню СРБ показал, что наиболее выраженным воспаление было у больных: в I группе - у трети (33,3%), в III - в 15,4%, во II - в 5,9%. А в IV группе чаще всего (42,9%) выявляли признаки умеренно выраженного воспалительного процесса по уровню СРБ. Важное значение синдрома эндогенной интоксикации при ХП подтверждается положительной корреляцией МСМ с активностью  $\alpha$ -амилазы в сыворотке крови ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,03$ ) - IV группа.

Таблица 5.7 – Биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие эндогенную интоксикацию, воспаление и минеральный обмен у больных хроническим панкреатитом

| Показатель                   | I группа<br>(n=12)      | II группа<br>(n=33) | III группа<br>(n=42)   | IV группа<br>(n=33) | Всего<br>(n=120) | Контроль<br>(n=20) |
|------------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------|--------------------|
|                              | M ± m                   | M ± m               | M ± m                  | M ± m               | M ± m            | M ± m              |
| МСМ, мг/л                    | 688,54±58,14*           | 695,51±40,10*       | 704,20±45,35*          | 781,06±53,01*       | 706,67±26,84*    | 445,60±18,20       |
| СРБ                          | 1,67±0,67               | 1,06±0,3            | 1,48±0,3               | 1,57±0,39           | 1,39±0,18        | 0                  |
| Са <sub>заг.</sub> , ммоль/л | 2,30±0,05 <sup>+</sup>  | 2,23±0,06*          | 2,22±0,05*             | 2,18±0,07*          | 2,21±0,03*       | 2,50±0,09          |
| Сu, мкмоль/л                 | 25,17±1,39 <sup>+</sup> | 24,43±1,40*         | 24,58±1,00*            | 25,62±1,58*         | 24,83±0,68*      | 17,70±0,57         |
| Сu, мкмоль/л М               | 25,84±1,49              | 24,73±1,51          | 24,53±1,34             | 25,80±1,66          | 24,99±0,72       | 17,7±0,57          |
| Сu, мкмоль/л Ж               | 21,82±0                 | 21,21±2,12          | 24,68±1,35             | 25,18±3,87          | 24,32±1,38       | 17,7±0,57          |
| Сu/ЦП                        | 8,32±0,42               | 8,5±0,46            | 8,93±0,23 <sup>#</sup> | 8,63±0,34           | 8,68±0,18 82     |                    |
| ГГТП, мккат/л                | 1,03±0,58               | 1,81±0,6            | 1,74±0,38 <sup>1</sup> | 1,10±0,30           | 1,96±0,40        | 0,82±0,025         |

Примечания:

1. \* - достоверность различий ( $p < 0,0001$ ) по сравнению со здоровыми людьми;
2. + - достоверность различий ( $p < 0,002$ ) сравнению со здоровыми людьми;
3. # - достоверность различий ( $p < 0,02$ ) II и III групп;
3. 1 - достоверность различий ( $p < 0,02$ ) со здоровыми людьми

Таблица 5.8 – Частота отклонений биохимических показателей эндогенной интоксикации, воспаления и минерального обмена у больных

| Показатель, ед. изм. | Изменение уровня | I группа (n=12) |       | II группа (n=33) |      | III группа (n=42) |      | IV группа (n=33) |      | Контроль (n=20) |
|----------------------|------------------|-----------------|-------|------------------|------|-------------------|------|------------------|------|-----------------|
|                      |                  | M±m             | %     | M±m              | %    | M±m               | %    | M±m              | %    |                 |
| 1                    | 2                | 3               | 4     | 5                | 6    | 7                 | 8    | 9                | 10   | 13              |
| МСМ, мг/л,           | повышен          | 761,81±58,41*   | 75,0  | 830,31±37,87*    | 64,5 | 829,05±56,78*     | 64,1 | 899,48±55,62*    | 72,7 | 445,60±18,20    |
|                      | нормальный       | 468,75±34,8     | 25,0  | 490,91±15,91     | 35,5 | 481,25±12,27      | 35,9 | 465,28±18,61     | 27,3 |                 |
| СРБ,                 | повышен          | 1,67±0,67       | 100,0 | 1,06±0,30        | 52,9 | 1,48±0,3          | 60,0 | 1,57±0,39        | 57,1 | 0               |
|                      | нормальный       | –               | 0     | 0±0              | 47,1 | 0±0               | 40,0 | 0±0              | 42,9 |                 |
| Са, ммоль/л          | повышен          | –               | 0     | 2,95±0,03*       | 6,5  | 2,93±0*           | 2,4  | 2,99±0,13*       | 10,3 | 2,50±0,09       |
|                      | нормальный       | 2,42±0,04       | 54,5  | 2,47±0,04        | 32,3 | 2,52±0,03         | 43,9 | 2,29±0,06        | 27,6 |                 |
|                      | снижен           | 2,15±0,04*      | 45,5  | 2,02±0,03*       | 61,2 | 1,94±0,03*        | 53,7 | 2,0±0,06*        | 62,1 |                 |

Продолж. табл. 5.8

| 1                 | 2          | 3           | 4     | 5            | 6     | 7           | 8    | 9           | 10   | 13    |
|-------------------|------------|-------------|-------|--------------|-------|-------------|------|-------------|------|-------|
| Cu,<br>мкмоль/л,  | повышен    | 27,06±1,12* | 66,7  | 31,82±1,74*  | 30,4  | 31,78±1,12* | 31,2 | 30,33±1,11* | 60,0 | 17,7± |
|                   | нормальный | 21,41±0,41  | 33,3  | 21,19±1,14   | 69,6  | 21,3±0,54   | 68,8 | 18,55±1,48  | 40,0 | 0,57  |
| Cu, мкмоль/л<br>M | повышен    | 27,06±1,12* | 80,0  | 28,72±1,51*  | 61,9  | 29,28±1,59* | 50,0 | 29,06±0,99* | 71,4 | 11,0- |
|                   | нормальный | 21,0±0,10   | 20,0  | 18,25±1,05 8 | 38,1  | 19,77±0,73  | 50,0 | 17,65±1,82  | 28,6 | 22,0  |
| Cu, мкмоль/л<br>Ж | повышен    | –           | 0     | –            | 0     | 30,11±1,83* | 30,0 | 32,22±4,01* | 50,0 | 13,4- |
|                   | нормальный | 21,82±0,12  | 100,0 | 21,21±2,12 2 | 100,0 | 22,35±0,67  | 70,0 | 18,14±3,07  | 50,0 | 24,4  |

Примечание. \* - достоверность различий ( $p < 0,0001$ ) со здоровыми людьми

Отмечен высокий уровень связи уровня МСМ и СРБ - ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,001$ ), что показывает их значимость в развитии и прогрессировании ХП - III группа.

Известно, что при ХП с преобладанием воспаления наблюдается относительное повышение уровня Са. В том случае, когда преобладают признаки фиброза, наоборот, уменьшается его содержание в сыворотке крови. Об активном фиброзировании паренхимы ПЖ и нарушения транспорта Са свидетельствовало достоверное снижение его содержания у всех больных ( $p < 0,0001$ ), причем чаще у пациентов II группы (в 61,2%,  $\chi^2 = 0,63$ ,  $p = 0,43$ ), что кроме того может свидетельствовать об участии его в камнеобразовании.

У небольшой части больных (8,9%) гипокальциемия возникала вследствие уменьшения уровня белка в плазме крови (гипопротеинемическая гипокальциемия). Снижение уровня белка и Са плазмы крови выявлено: в I группе - в 18,2% случаев, II - в 9,7%, III - в 7,3%, IV - в 6,9%. Такие изменения содержания микроэлементов в крови могут также свидетельствовать о трофологической недостаточности у больных ХП.

О нарушении транспорта меди свидетельствовало повышение ее уровня в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), что в I и IV группах выявляли в 2 раза чаще, чем во II и III (см.табл.5.8). При анализе уровня меди по полу установлено, что у подавляющего большинства мужчин I (80,0%) и IV (71,4%) групп и в большинстве из них во II (61,9%) и III (50,0%) этот показатель был достоверно повышенным, в то время как у женщин повышение его установлено только в III (30,0%) и IV (50,0%) группах больных. В других случаях уровень меди был в пределах нормы, снижение этого показателя не определялось.

Фиброз можно рассматривать как состояние, возникающее в результате нарушения баланса между процессами синтеза и распада компонентов внеклеточного матрикса с преобладанием процессов синтеза. Так, об активации процесса образования соединительной ткани свидетельствовало достоверное повышение у подавляющего большинства больных ОП<sub>бсв</sub> - у 81,6%. Повышение у 51,0% пациентов содержания ГА в крови характеризовало усиление распада компонентов соединительной ткани, поскольку ГА входят в состав как

протеогликанов, так и гликопротеинов. Известно, что накопление гликозаминогликанов, в том числе ГК, происходит там, где биосинтез коллагена активен. Концентрация этого показателя была повышенной в 2,3 раза у большинства (75,0%) больных ХП ( $p < 0,02$ ). Уровень ГК был повышенным у 100% больных II группы, тогда как в I и III - в 75,0%, а в IV - в 60,0% случаев ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.9 и 5.10). Причем, повышение содержания ОП<sub>бсв</sub>, ГА и ГК не имело достоверной разницы по группам по величине и по частоте выявления. Наивысший уровень фиброзных изменений ПЖ выявляли при снижении отношения показателей синтеза коллагена ОП<sub>бсв</sub> / ГК ниже 0,5. Между отношением ГК/ГА и ГК/ЦП была положительная корреляционная связь ( $r = 0,536$ ,  $p < 0,05$ ) и ( $r = 0,577$ ,  $p < 0,05$ ) соответственно.

Развитие ХП с фиброзированием паренхимы ПЖ может быть обусловлено не только высокой активностью воспалительных процессов, но и нарушением механизмов защиты в результате активации процессов ПОЛ. Учитывая вышесказанное, изучали состояние ПОЛ, как важного патофизиологического механизма развития и прогрессирования ХП.

5.2.2. Особенности ПОЛ-АОЗ у больных различными клинико-морфологическими формами хронического панкреатита. Результаты исследования биохимических показателей системы ПОЛ-АОЗ у больных различными формами ХП представлены в табл. 5.11 и 5.12. Полученные данные указывают на достоверное повышение у всех пациентов концентрации вторичного продукта ПОЛ - МДА в 1,4 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ), независимо от формы ХП, что может свидетельствовать об интенсивном метаболизме первичных продуктов ПОЛ и/или о задержке элиминации этих токсических веществ из организма.

Таблица 5.13 – Биохимические показатели сыворотки крови, характеризующих АОЗ у больных хроническим панкреатитом

| Показатель           | I группа<br>(n=12) | II группа<br>(n=33) | III группа<br>(n=42)       | IV группа<br>(n=33) | Всего (n=120) | Контроль<br>(n=20) |
|----------------------|--------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|---------------|--------------------|
|                      | M ± m              | M ± m               | M ± m                      | M ± m               | M ± m         | M ± m              |
| СОД, усл/ед          | 37,66±7,2          | 35,16±2,87          | 33,8±3,18                  | 32,73±4,11          | 34,26±1,88    | 30,30±1,22         |
| КА, мкМ<br>/мин·мгНб | 1037,79±63,82      | 1020,99±30,76*      | 1094,03±31,86              | 1058,81±41,06       | 1058,95±19,07 | 1149,60±49,30      |
| ЦП, мг/мл            | 484,51±38,96*      | 450,23±19,86*       | 426,91±13,05 <sup>1*</sup> | 442,42±17,87*       | 443,44±9,49*  | 308,08±8,79        |
| ЦП/МДА               | 1,56±0,28          | 1,61±0,12           | 1,54±0,09                  | 1,63±0,12           | 1,58±0,06     | 1,71 ± 0,11        |

Примечания:

1. \* - достоверность различий ( $p < 0,001$ ) со здоровыми людьми;
2. + - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) со здоровыми людьми;
3. 1 - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) I и III групп

Таблица 5.14 – Частота отклонений биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих АОЗ у больных ХП

| Показатель, ед. изм. | Изменение уровня | I группа (n=12)   |      | II группа (n=33)  |      | III группа (n=42) |      | IV группа (n=33)  |      | Всего (n=120)     |      | Контроль (n=20)   |
|----------------------|------------------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|-------------------|
|                      |                  | M±m               | %    |                   |
| 1                    | 2                | 3                 | 4    | 5                 | 6    | 7                 | 8    | 9                 | 10   | 11                | 12   | 13                |
| СОД, усл/ед          | повышен          | 54,17±<br>8,20    | 54,5 | 49,52±<br>3,61    | 41,9 | 56,74±<br>4,59    | 34,1 | 52,72±<br>3,09    | 51,9 | 53,21±<br>2,15    | 42,7 | 30,30±<br>1,22    |
|                      | нормальный       | 26,0±0            | 9,1  | 29,65±<br>1,07    | 35,5 | 29,67±<br>1,21    | 26,8 | 29,97±<br>1,84    | 18,5 | 29,58±<br>0,70    | 25,5 |                   |
|                      | снижен           | 15,83±<br>1,16    | 36,4 | 17,16±<br>2,14    | 22,6 | 16,57±<br>1,15    | 39,0 | 11,74±<br>3,04    | 29,6 | 15,50±<br>1,0     | 31,8 |                   |
| КА, мкМ/мин ·мгНб    | повышен          | 1377,75±<br>1,05  | 16,7 | 1318,85±<br>8,53  | 9,4  | 1393,09±<br>39,52 | 16,7 | 1433,88±<br>22,46 | 12,1 | 1387,45±<br>19,92 | 13,4 | 1149,60±<br>49,30 |
|                      | нормальный       | 1121,23±<br>55,48 | 33,3 | 1080,59±<br>23,75 | 56,3 | 1153,66±<br>21,71 | 47,6 | 1167,34±<br>24,70 | 42,4 | 1131,28±<br>13,66 | 47,1 |                   |
|                      | снижен           | 868,85±<br>48,46  | 50,0 | 842,23±<br>27,58  | 34,3 | 874,98±<br>20,27  | 35,7 | 857,49±<br>39,52  | 45,5 | 860,95±<br>16,32  | 39,5 |                   |

Продолж. табл. 5.14

| 1            | 2               | 3                | 4    | 5                | 6    | 7                | 8    | 9                | 10   | 11              | 12   | 13              |
|--------------|-----------------|------------------|------|------------------|------|------------------|------|------------------|------|-----------------|------|-----------------|
| ЦП,<br>мг/мл | повышен         | 522,67±<br>36,27 | 81,8 | 467,41±<br>19,20 | 90,3 | 441,75±<br>12,25 | 89,5 | 465,78±1<br>5,54 | 87,8 | 463,18±<br>8,94 | 88,5 | 308,08±<br>8,79 |
|              | нормаль-<br>ный | 312,82±<br>10,94 | 18,2 | 332,5±0          | 3,2  | 300,78±<br>2,09  | 10,5 | 305,38±<br>2,75  | 6,1  | 308,0±<br>5,52  | 8,0  |                 |
|              | снижен          | –                | 0    | 268,63±<br>4,38  | 6,5  | –                | 0    | 240,63±<br>4,38  | 6,1  | 254,63±<br>8,47 | 3,5  |                 |
| ЦП/МДА       | повышен         | 2,89±0           | 16,7 | 2,43±<br>0,18    | 21,8 | 2,42±<br>0,12    | 15,2 | 2,42±<br>0,08    | 27,3 | 2,45±<br>0,07   | 20,2 | 1,71+<br>0,11   |
|              | нормаль-<br>ный | 1,50±0,1         | 33,3 | 1,67±<br>0,08    | 39,1 | 1,66±<br>0,04    | 45,5 | 1,60±<br>0,10    | 31,8 | 1,64±<br>0,03   | 39,3 |                 |
|              | снижен          | 1,16±<br>0,05    | 50,0 | 1,09±<br>0,09    | 39,1 | 1,04±<br>0,06    | 39,3 | 1,12±<br>0,08    | 40,9 | 1,08±<br>0,04   | 40,5 |                 |

Примечание. \* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) со здоровыми людьми

По активности еще одного фермента АОЗ - КА - наблюдалась тенденция к его снижению у пациентов с осложненной формой ХП. Активность КА была изменена у 52,9% больных, причем у большинства из них (74,6%) - снижена ( $p < 0,05$ ). Снижение ее уровня чаще отмечалось у пациентов I (50,0%) и IV (45,5%) групп и свидетельствовало о декомпенсации соответствующего звена системы АОЗ. Анализ показал, что у больных всех групп активность внеклеточного фермента ЦП достоверно повышена, причем содержание фактора защиты клеток (ЦП) закономерно повышалось в ответ на высокие показатели ПОЛ: ШО, ОДК ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$  и  $r = -0,68$ ;  $p < 0,05$ , соответственно). О прогрессировании воспалительного процесса свидетельствовала установленная положительная связь между ЦП / МСМ ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,01$ ). Для более достоверной оценки соотношений ПОЛ-АОЗ проведен анализ по коэффициенту ЦП / МДА. По этому коэффициенту дисбаланс системы ПОЛ-АОЗ определен в 60,7% случаев, преимущественно у больных I (66,7%), II (60,9%) и IV (68,2%) групп.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о напряжении ферментативной системы АОЗ, что, вероятно, носит компенсаторный характер в ответ на чрезмерную генерацию активных форм кислорода и выраженную интенсификацию свободнорадикального ПОЛ. Оценивая в целом уровни показателей системы ПОЛ-АОЗ у обследованных больных, выявлено усиление липопероксидации на фоне компенсированных изменений активности ферментов АОЗ - СОД и ЦП и декомпенсированных изменений активности КА. Нужно отметить, что усиление липопероксидации приводило к накоплению вторичного продукта ПОЛ - МДА и конечных продуктов - ШО, уровень повышения которых у больных всех групп был почти одинаковым.

5.2.3. Особенности липидного спектра крови и процессов холестаза у больных различными клинко-морфологическими формами ХП. Учитывая, что к развитию ХП могут приводить и нарушения в билиарной системе, был проведен анализ содержания ЖК в сыворотке крови как одного из показателей, характеризующих процессы холестаза (табл. 5.15 и 5.16). Полученные данные свидетельствовали, что их содержание было повышенным

лишь у 17,0% больных, преимущественно у пациентов I группы - у 36,4%, что было достоверно чаще по сравнению со II (20,0%,  $\chi^2 = 5,21$ ,  $p = 0,02$ ), III - (14,6%,  $\chi^2 = 8,65$ ,  $p = 0,003$ ), IV (10,0%,  $\chi^2 = 9,82$ ,  $p = 0,002$ ) группами. Такие изменения у больных I группы были обусловлены увеличением головки ПЖ и сдавлением ею холедоха, что приводило к нарушению оттока желчи.

В отношении другого показателя холестаза - патологического Х-ЛП - уровень его был повышенным по сравнению с группой здоровых. Это повышение отмечалось у половины больных всех групп (I - 54,5%, II - 43,3%, III - 54,8%, IV - 51,5%). У большинства больных ХП (71,0%) наблюдалось значительное снижение содержания общих липидов ( $p < 0,001$ ), тогда как уровень холестерина и  $\beta$ -ЛП не имел существенных изменений по сравнению с группой контроля; уровень ТГ оставался практически в пределах нормы.

Увеличение активности ГГТП может отражать индукцию микросомальной окислительной системы. Активность ГГТП была повышена у 39,4% больных, причем более значительно у больных III группы по сравнению со здоровыми ( $p < 0,05$ ), однако без достоверных отличий по группам (I - 33,3%, II - 32,0%, III - 45,5%, IV - 40,0%).

Таким образом, опираясь на приведенные данные, можно сделать вывод, что для больных характерно увеличение уровня биохимических показателей, характеризующих процессы эндотоксемии (подтверждается значительным увеличением уровня МСМ ( $p < 0,001$ )), воспаления (у 20,0% больных ХП - воспалительный процесс, у 53,3% - активный воспалительный процесс), фиброза (значительно возрастал уровень ОП<sub>бсв</sub> ( $p < 0,001$ ), ГК ( $p < 0,02$ ) и ГА ( $p < 0,001$ )), холестаза (параллельное увеличение в сыворотке крови концентрации Х-ЛП ( $p < 0,001$ ) и ЖК является показателем нарушения оттока желчи). Нарушение липидного обмена отразилось в уменьшении уровня общих липидов ( $p < 0,01$ ) в результате нарушения процессов переваривания и всасывания жиров.

Таблица 5.15 – Биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие холестаза и липидный обмен у больных ХП

| Показатель    | I группа<br>(n=11)      | II группа<br>(n=30)         | III группа<br>(n=42)    | IV группа<br>(n=33)     | Всего<br>(n=116) | Контроль<br>(n=20) |
|---------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|--------------------|
|               | M±m                     | M±m                         | M±m                     | M±m                     | M±m              | M±m                |
| ЖК, ммоль/л   | 0,21±0,01* <sup>1</sup> | 0,18±0,01*                  | 0,19±0,007*             | 0,18±0,007*             | 0,19±0,005       | 0,144±0,027        |
| Х-ЛП, ед/мл   | 3,68±0,31*              | 4,37±0,68 <sup>+</sup>      | 3,87±0,28*              | 4,49±0,52*              | 4,47±0,40*       | 2,75±0,28          |
| ГГТП, мккат/л | 1,03±0,58               | 1,82±0,61 0,48 <sup>+</sup> | 1,74±0,38 <sup>+</sup>  | 1,08±0,30               | 1,50±0,23        | 0,82±0,025         |
| Липиды, г/л   | 3,68±0,28*              | 3,74±0,23*                  | 3,50±0,15*              | 3,50±0,24*              | 3,58±0,11*       | 6,00±0,70          |
| ХС, ммоль/л   | 5,75±0,38               | 4,63±0,28                   | 4,67±0,23               | 4,60±0,30               | 4,71±0,15        | 5,20±0,60          |
| β-ЛП, ед      | 60,42±7,12              | 43,74±2,74 <sup>2</sup>     | 46,42±2,84 <sup>2</sup> | 46,67±2,85 <sup>2</sup> | 46,69±1,87       | 45,00±2,25         |
| ТГ, ммоль/л   | 1,66±0,11 <sup>+</sup>  | 1,25±0,13                   | 1,34±0,13               | 1,34±0,16               | 1,32±0,08        | 1,16±0,06          |

Примечания:

1. \* - достоверность различий ( $p < 0,001$ ) со здоровыми людьми;
2. + - достоверность различий ( $p < 0,02$ ) со здоровыми людьми;
3. 1 - достоверность различий ( $p < 0,02$ ) I и IV групп;
4. 2 - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) I по сравнению с II, III и IV группами

Таблица 5.16 – Частота отклонений биохимических показателей холестаза и липидного обмена у больных хроническим панкреатитом

| Показатель, ед. изм | Изменение уровня | I группа (n=11)  |      | II группа (n=30) |      | III группа (n=42) |      | IV группа (n=33) |      | Всего (n=116)  |      | Контроль (n=20) |
|---------------------|------------------|------------------|------|------------------|------|-------------------|------|------------------|------|----------------|------|-----------------|
|                     |                  | M±m              | %    | M±m              | %    | M±m               | %    | M±m              | %    | M±m            | %    |                 |
| 1                   | 2                | 3                | 4    | 5                | 6    | 7                 | 8    | 9                | 10   | 11             | 12   | 13              |
| ЖК,<br>ммоль/л      | повышен          | 0,244±<br>0,003* | 36,4 | 0,300±<br>0,025* | 20,0 | 0,260±<br>0,02*   | 14,6 | 0,251±<br>0,011* | 10,0 | 0,27±<br>0,01* | 17,0 | 0,14±<br>0,03   |
|                     | нормальный       | 0,192±<br>0,01   | 63,6 | 0,155±<br>0,008  | 80,0 | 0,178±<br>0,005   | 85,4 | 0,172±<br>0,006  | 90,0 | 0,17±<br>0,004 | 83,0 |                 |
| Х-ЛП,<br>ед/мл      | повышен          | 5,17±<br>0,60*   | 54,5 | 7,08±<br>1,21*   | 43,3 | 5,07±<br>0,33*    | 54,8 | 6,50±<br>0,70*   | 51,5 | 5,93±<br>0,37* | 50,9 | 2,75±<br>0,28   |
|                     | нормальный       | 2,13±<br>0,1     | 36,4 | 2,47±<br>0,14    | 50,0 | 2,59±<br>0,13     | 40,5 | 2,62±<br>0,14    | 39,4 | 2,52±<br>0,07  | 42,2 |                 |
|                     | снижен           | 1,0±0*           | 9,1  | 1,0±0*           | 6,7  | 1,0±0*            | 4,7  | 1,17±<br>0,44*   | 9,1  | 1,06±<br>0,15* | 6,9  |                 |

Продолж. табл. 5.16

| 1                | 2               | 3              | 4     | 5              | 6    | 7              | 8    | 9               | 10   | 11             | 12   | 13             |
|------------------|-----------------|----------------|-------|----------------|------|----------------|------|-----------------|------|----------------|------|----------------|
| ГГТЦ,<br>мккат/л | повышен         | 2,42±<br>1,42* | 33,3  | 4,88±<br>1,40* | 32,0 | 3,41±<br>0,63* | 45,5 | 2,31±<br>0,63*  | 40,0 | 3,32±<br>0,46* | 39,4 | 0,82±<br>0,025 |
|                  | нормаль-<br>ный | 0,33±<br>0,085 | 66,7  | 0,38±<br>0,05  | 68,0 | 0,43±<br>0,06  | 54,5 | 0,314±<br>0,036 | 60,0 | 0,37±<br>0,03  | 60,6 |                |
| липиды,<br>г/л   | нормаль-<br>ный | –              | 0     | 4,8±0,22       | 40,0 | 4,44±0,1<br>7  | 24,0 | 4,72±<br>0,26   | 26,7 | 4,66±<br>0,12  | 29,0 | 6,00±<br>0,70  |
|                  | снижен          | 3,68±<br>0,28* | 100,0 | 3,04±<br>0,16* | 60,0 | 3,20±<br>0,13* | 76,0 | 3,06±<br>0,16*  | 73,3 | 3,14±<br>0,08* | 71,0 |                |
| ХС,<br>ммоль/л   | повышен         | 6,89±<br>0,01  | 20,0  | 7,50±<br>0,15* | 8,3  | 7,44±<br>0,15* | 9,1  | 7,37±<br>0,56   | 9,5  | 7,37±<br>0,14* | 9,6  | 5,20±<br>0,60  |
|                  | нормаль-<br>ный | 5,47±<br>0,32  | 80,0  | 4,79±<br>0,20  | 70,9 | 4,66±<br>0,17  | 75,8 | 4,91±<br>0,26   | 57,1 | 4,81±<br>0,11  | 59,9 |                |
|                  | снижен          | –              | 0     | 2,96±<br>0,18  | 20,8 | 3,04±<br>0,19  | 15,1 | 3,27±<br>0,07   | 33,4 | 3,11±<br>0,08  | 20,5 |                |

Продолж. табл. 5.16

| 1              | 2               | 3               | 4     | 5               | 6    | 7               | 8    | 9               | 10   | 11              | 12   | 13             |
|----------------|-----------------|-----------------|-------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|----------------|
| β-ЛП, ед       | повышен         | 70,13±<br>5,41* | 66,7  | 64,25±<br>0,86* | 24,0 | 66,11±<br>2,97* | 30,0 | 62,56±<br>6,87* | 44,4 | 65,24±<br>2,33* | 34,2 | 45,00±<br>2,25 |
|                | нормаль-<br>ный | 41,0±<br>4,5    | 33,3  | 39,06±<br>1,52  | 68,0 | 38,95±<br>1,62  | 66,7 | 37,38±<br>2,77  | 44,4 | 38,81±<br>0,99  | 59,5 |                |
|                | снижен          | –               | 0     | 22,0±<br>1,0*   | 8,0  | 18,5±0*         | 3,3  | 20,25±<br>0,25* | 11,2 | 20,60±<br>0,73* | 6,3  |                |
| ТГ,<br>ммоль/л | повышен         | –               | 0     | 2,64±<br>0,61*  | 10,0 | 2,83±<br>0,41*  | 8,7  | 2,31±<br>0,19*  | 23,5 | 2,52±<br>0,18*  | 13,1 | 1,16±<br>0,06  |
|                | нормаль-<br>ный | 1,66±0,<br>01   | 100,0 | 1,09±<br>0,07   | 90,0 | 1,20±<br>0,08   | 91,3 | 1,05±<br>0,12   | 76,5 | 1,13±<br>0,05   | 86,9 |                |

Примечание. \* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ) со здоровыми людьми

Анализ корреляционных показателей в I группе больных ХП позволил подтвердить значение злоупотребления алкоголем в прогрессировании коллагенообразования и фиброзировании паренхимы (ОП<sub>бсв</sub>) ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,05$ ), которое сопровождается снижением массы тела ( $r = -0,88$ ;  $p = 0,0004$ ). Установлена прямая корреляционная связь значения злоупотребления алкоголем и пищевых перегрузок в увеличении выраженности эндогенной интоксикации ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,004$  и  $r = 0,76$ ,  $p = 0,019$  соответственно). Установлена прямая корреляционная связь уровня  $\beta$ -ЛП и частоты стула ( $r = 0,85$ ;  $p = 0,03$ ) и выраженности болевого синдрома ( $r = 0,88$ ;  $p = 0,02$ ).

Показано значение в развитии холестаза (по содержанию ЩФ) увеличения размеров ПЖ по данным КТ ( $r = 0,97$ ;  $p = 0,004$ ), наличия псевдокист ( $r = 0,87$ ;  $p = 0,051$ ). От уровня эндогенной интоксикации (МСМ  $r = 0,78$ ;  $p = 0,01$ ), метаболических изменений Х-ЛП ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,03$ ), Са ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,028$ ) и нарушений АОЗ (СОД  $r = 0,77$ ;  $p = 0,04$ ) зависели значительные структурные изменения ПЖ, которые выявлялись при ЭРХПГ. Выраженность хронического воспаления увеличивалась при повышении уровня ГА ( $r = 0,89$ ;  $p = 0,04$ ).

Во II группе больных установлена связь развития кальцинатов ПЖ с повышением уровня МДА ( $r = 0,79$ ;  $p = 0,003$ ), Х-ЛП ( $r = 0,99$ ;  $p = 0,0003$ ), ГА ( $r = 0,77$ ;  $p = 0,027$ ), ЖК ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,031$ ) и других метаболитов, которые могут осуществлять токсическое воздействие на паренхиму ПЖ и стимулировать воспаление, фиброз и образование кальцинатов. Показано, что с нарастанием фиброза (по уровню ГК) увеличивается частота выявления кальцинатов ( $r = 0,95$ ;  $p = 0,05$ ). Корреляционной связью также подтверждено, что увеличение размеров ПЖ (по данным УЗИ) сопровождается ростом уровня эндогенной интоксикации (МСМ -  $r = 0,93$ ;  $p = 0,002$ ), в-ЛП ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,01$ ), Cu ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,028$ ).

Установлены также прямые корреляционные связи показателей, полученных по данным КТ (степень поражения по Кембриджской классификации) с показателями ПОЛ-АОЗ (МДА -  $r = 0,58$ ,  $p = 0,006$ , коэффициент ЦП / МДА -  $r = 0,73$ ;  $p = 0,004$ ). Определено, что увеличение размеров всей ПЖ или псевдокисты ее паренхимы имело обратную связь с

показателями метаболизма коллагена (ГА -  $r = -0,73$ ;  $p = 0,004$  и ГК -  $r = -0,78$ ;  $p = 0,01$ ).

Установлена прямая корреляционная связь показателя расширения ГПП по данным ЭРХПГ с показателями изменений метаболизма: Cu ( $r = 0,74$ ;  $p = 0,008$ ), Ca ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,037$ ) и уровнем эндогенной интоксикации ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,024$ ). При повышении уровня Х-ЛП отмечено наличие кальцинатов в ГПП ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,019$ ), а кальцификаты выявляли на фоне фиброза паренхимы ПЖ ( $r = -0,38$ ;  $p = 0,05$ ).

Выраженность хронического воспаления имела прямую связь с уровнем ГА ( $r = 0,89$ ;  $p = 0,04$ ) и обратную с Ca ( $r = -0,56$ ;  $p = 0,03$ ), в то время как активность воспаления имела прямую корреляционную связь с МДА ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,04$ ) и подтверждалась высоким уровнем СРБ ( $r = 0,75$ ;  $p = 0,05$ ).

В III группе больных также подтверждена зависимость снижения массы тела от прогрессирования коллагенообразования и фиброзирования паренхимы (ОП<sub>бсв.</sub>) ( $r = -0,90$ ;  $p = 0,04$ ). Кроме этого выявлена связь заболевания со снижением уровня АОЗ (ЦП -  $r = -0,68$ ;  $p = 0,007$ , СОД -  $r = -0,95$ ;  $p = 0,05$ ), уровнем Cu ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,02$ ), эндогенной интоксикации (МСМ -  $r = 0,60$ ;  $p = 0,01$ ). Об усилении процессов холестаза при ХП свидетельствовала связь уровня ГГТП с диаметром ГПП ( $r = 0,80$ ;  $p = 0,05$ ).

Корреляционными связями показано, что структурные изменения ПЖ (по данным УЗИ), зависели от уровня СОД ( $r = -0,95$ ;  $p = 0,05$ ), эндогенной интоксикации (МСМ -  $r = 0,60$ ;  $p = 0,01$ ), метаболических изменений (Cu -  $r = 0,58$ ;  $p = 0,02$ ) и приводили к снижению функциональной способности ПЖ (ГНб -  $r = 0,59$ ;  $p = 0,02$ ). Наличие стриктуры ГПП (по данным ЭРХПГ) отмечено при изменении коэффициента ЦП / МДА ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,007$ ), который характеризует состояние системы ПОЛ-АОЗ. У больных IV группы показано, что развитие заболевания (по данным УЗИ) сопровождается снижением уровня АОЗ (СОД -  $r = -0,54$ ;  $p = 0,017$ ), Cu ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,04$ ), повышением эндогенной интоксикации (МСМ -  $r = 0,51$ ;  $p = 0,04$ ), уровня липидов ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,04$ ), ОП<sub>бсв.</sub> ( $r = 0,90$ ;  $p = 0,037$ ), Ca ( $r = 0,81$ ;  $p = 0,049$ ).

Установлена прямая корреляционная связь ПОЛ (по уровню МДА) с наличием псевдокист при ХП ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,05$ ), выявленных методом КТ. При ХП, осложненном псевдокистой, отмечается связь уровня эндогенной интоксикации (по уровню МСМ<sub>210</sub>) с выраженностью структурных изменений ПЖ (по диаметру ГПП), ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,015$ ). Коэффициент ЦП / МДА имел прямую корреляционную связь с наличием депо контраста по данным ЭРХПГ ( $r = 0,70$ ;  $p = 0,024$ ), выраженность хронического воспаления - с уровнем МСМ ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,04$ ) и ЦП ( $r = 0,89$ ;  $p = 0,04$ ).

### 5.3. Характер микробной контаминации при клинико-морфологических формах хронического панкреатита

Бактериологические исследования желудочного сока у больных всех групп выявили наличие микробной контаминации в 59,4% случаев, причем, нормальная, то есть физиологическая концентрация микроорганизмов в содержимом желудочного сока (до 10<sup>4</sup> КОЕ / мл), наблюдалась лишь у 3 из 19 проб (15,8 %), в остальных 16 (84,2%) - была повышенной (> 10<sup>5</sup> КОЕ / мл).

Анализ бактериального заселения желудка микроорганизмами еще раз подтвердил взаимосвязь между уровнем секреции соляной кислоты и показателями количества и концентрации микроорганизмов в биотопе желудка. Так, у всех больных исследованных групп повышенный уровень микроорганизмов в содержимом желудка совпадал с выявлением в них гипохлоргидрии (рН желудочного сока колебалась в пределах от 5,8 до 7,5). Главным образом, выделялись ассоциации резидентных для данного биотопа бактерий (грамположительные кокки, принадлежащие к следующим родам: *Micrococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*; грамположительные палочки родов: *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*), но концентрация их колебалась от 10<sup>5</sup> до 10<sup>6</sup> КОЕ/мл. Кроме того, высевались грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae* (род *Klebsiella*), численность которых в некоторых пробах достигала 10<sup>6</sup> КОЕ / мл. Исследованные группы отличались по

показателям соотношения частоты выявления стерильных проб и образцов желудочного сока с повышенным уровнем микробного заселения (табл. 5.17).

Таблица 5.17 – Показатели микробной контаминации желудочного сока в исследованных группах

| Группа | Общее количество проб | Количество стерильных проб | Количество проб с микробной контаминацией | Количество проб с концентрацией бактерий $>10^5$ КУО/мл |
|--------|-----------------------|----------------------------|---|---|
| I      | 4                     | 2/50,0                     | 2/50,0                                    | 1/50,0  |
| II     | 7                     | 3/42,9                     | 4/57,1                                    | 4/100,0   |
| III    | 14                    | 7/50,0                     | 7/50,0                                    | 5/71,4  |
| IV     | 7                     | 1/14,3                     | 6/85,7                                    | 6/100,0   |

Примечание. в числителе - абсолютное значение, в знаменателе - процент

Так, в IV группе (больные ХП, осложненным псевдокистой) обнаружено максимальное количество пациентов с контаминацией желудочного сока микроорганизмами (85,7%). В I и III группах этот показатель равнялся 50,0%, во II группе - 57,1%. Но, у всех больных II и IV групп исследованные пробы желудочного сока (100,0%) имели повышенную концентрацию микробов ( $> 10^5$  КОЕ / мл), тогда как в группах I и III количество образцов с повышенным содержанием бактерий составило 50,0% и 71,4%, соответственно. Анализ микробиологического исследования содержимого ГПП показал, что в общей группе только 23,8% проб были стерильными. В 16 образцах содержимого ГПП (в 76,2% случаев) обнаружили бактериальное заселение. Монокультура наблюдалась в 43,7% случаях, ассоциация аэробных и анаэробных бактерий - в 56,3%.

Идентификация выделенных культур показала, что доминирующими по частоте выявления были грамотрицательные палочки семейства Enterobacteriaceae (62,5%, то есть в 10 из 16 образцов), принадлежащие к следующим родам:

Klebsiella (60 0%), Enterobacter (20,0% проб) и Escherichia (E. coli) (20,0% образцов). Грамотрицательные палочки в содержимом панкреатического протока наблюдали, как в виде монокультуры, так и в ассоциации с анаэробными микроорганизмами (Bacteroides, Peptostreptococcus, Veilonella). Концентрация микроорганизмов колебалась от  $10^3$  до  $10^6$  КОЕ / мл.

В других, 6-и исследованных образцах обнаружены микробные ассоциации грамположительных кокков и грамотрицательных ферментоинертных палочек с анаэробными микроорганизмами.

Показатели микробной контаминации содержания панкреатического протока в исследованных группах представлена в табл. 5.18.

Таблица 5.18 – Показатели микробной контаминации содержимого панкреатического протока в исследованных группах

| Группа | Общее количество проб | Количество стерильных проб | Количество проб с микробной контаминацией |
|--------|-----------------------|----------------------------|---|
| I      | 4                     | 1/25,0                     | 3/75,0                                    |
| II     | 10                    | 2/20,0                     | 8/80,0                                    |
| III    | 3                     | 1/33,3                     | 2/66,7                                    |
| IV     | 4                     | 1/25,0                     | 3/75,0                                    |

Примечание. в числителе - абсолютное значение, в знаменателе - процент.

У больных с обструктивной формой хронического панкреатита (I группа) 3 из 4 проб содержимого панкреатического протока (75,0%) были заселены микроорганизмами, во всех 3-х образцах доминировали грамотрицательные палочки (концентрация колебалась от  $10^3$  до  $10^6$  КОЕ / мл). У больных с кальцифицирующим ХП (II группа) 80,0% образцов содержимого ГПП протока были контаминированы микроорганизмами. Также, главным образом, высевались грамотрицательные палочки (выделенные в 7 образцах из 8 исследованных).

Доминировали микроорганизмы рода *Klebsiella* (50,0%). Максимальная концентрация микроорганизмов в 1 мл исследованной жидкости – 106 колониеобразующих единиц. В группе больных с фиброзно-паренхиматозным хроническим панкреатитом (III группа) из 3-х образцов содержимого ГПП один оказался стерильным, два были контаминированы бактериями (в одном случае анаэробными микроорганизмами, во втором - клебсиеллой). Микробная контаминация содержимого панкреатического протока у больных хроническим панкреатитом, осложненным псевдокистой (IV группа), обнаружена у 3 из 4 обследованных образцов (75,0%). В 2-х случаях высевали ассоциации микробов, в одном - грамотрицательные палочки рода *Klebsiella* в концентрации 105 КОЕ / мл.

Таким образом, микробиологическими исследованиями желудочного содержимого и содержимого ГПП установлено, что при всех формах ХП отмечается контаминация желудочного и протокового содержимого микроорганизмами, но наибольшая выраженность ее отмечается у всех больных II и IV групп (> 105 КОЕ / мл). У всех больных исследованных групп повышенный уровень микроорганизмов в содержимом желудка совпадал с гипохлоргидрией. Доминирующими по частоте выявления были грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae*, которые наблюдали, как в виде монокультуры, так и в ассоциации с анаэробными микроорганизмами (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Veilonella*). Концентрация микроорганизмов колебалась от 103 до 106 КОЕ / мл.

#### 5.4. Обсуждение результатов

Обобщая приведенные в разделе данные отметим, что у больных ХП установлены нарушения в системе иммунитета, как клеточного, так и гуморального, наличие эндогенной интоксикации, нарушения системы ПОЛ-АОЗ, липидного спектра крови, явления холестаза и контаминация микроорганизмами желудочного и протокового содержимого ПЖ. При изучении иммунного статуса у больных ХП установлена выраженная дисфункция клеточного и гуморального иммунитета. Выявлены нарушения хелперно-

цитотоксической функции Т-лимфоцитов. Снижение количества Т-лимфоцитов (CD3 +) в сочетании с активацией цитотоксической популяции Т-лимфоцитов (CD8 +), натуральных киллеров (CD16 +) и снижением уровня Т-хелперов (CD4 +) свидетельствуют о наличии цитотоксической агрессии и угнетении защитной функции иммунной системы. Кроме того, дефицит субпопуляции лимфоцитов Т-хелперов (CD4 +) вызывает не только угнетение функции распознавания антигенов, но и нарушает взаимодействие между иммунокомпетентными клетками и цитокинами, которые являются продуктами синтеза Т-хелперов. Увеличение же содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8 +) приводит к нарушению распознавания эндогенных антигенов, источником которых является ПЖ. Повышение количества В-лимфоцитов и ЦИК в период обострения характеризует процесс усиления общей активности гуморального иммунитета, обусловленный стимулирующим действием аутоантигенов ПЖ и накоплением в крови токсинов. Повышение концентрации иммуноглобулинов в сочетании с увеличением содержания В-клеток обусловлено выраженным хроническим воспалением ткани ПЖ и наличием непостоянства антигенного состава, что обуславливает хроническое течение заболевания. Функциональная активность HLA-DR + лимфоцитов была пониженной, причем наиболее значительно у больных II и III групп, что в сочетании с увеличением популяции натуральных киллеров (CD16 +) является неблагоприятной ситуацией и может способствовать развитию аутоиммунной агрессии у больных ХП. Все эти нарушения, безусловно, ухудшают течение заболевания. По ФРИС, характеризующей клеточный иммунитет, значительные отклонения установлены у больных III и IV, по гуморальному иммунитету – II и III групп.

При изучении способности клеток крови к продукции цитокинов у больных ХП установлено, что уровень продукции TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$ 1 был достоверно повышенным. Кроме того, анализ цитокинпродуцирующей способности клеток крови у больных ХП в зависимости от формы заболевания установил достоверные различия их продукции. Так, уровень провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ ) был наиболее высоким у больных I и IV групп ( $p < 0,001$ ), что может

свидетельствовать о более выраженной интенсивности воспалительного процесса у больных обструктивным ХП и ХП, осложненным псевдокистой. Содержание показателя маркера фиброзных процессов TGF- $\beta$ 1 было достоверно выше во II и III группах больных, что свидетельствует о высоком потенциале фиброобразования паренхимы ПЖ пациентов этих групп ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, анализ результатов исследования способности клеток крови к продукции цитокинов у больных ХП позволяет считать, что дисбаланс цитокиновой системы с высоким уровнем фиброзных процессов наиболее выражен при кальцифицирующей и фиброзно-паренхиматозной формах ХП. У больных ХП мы наблюдаем снижение функциональной активности лимфоцитов, что приводит к дисбалансу в цитокиновом звене иммунитета и как следствие – углублению воспалительного и фиброзного процессов.

Для всех больных ХП характерно значительное повышение уровня литостатина (REG-1 $\alpha$ ) в 8,7 раз и лактоферрина в 18,7 раз. По соотношению между маркерами камнеобразования REG-1 $\alpha$  / лактоферрин (коэффициент кальцификации) установлено меньшее его значение в I и II группах (0,2), в которых обнаружены кальцинаты протоков / кальцификаты паренхимы. В III группе больных коэффициент кальцификации составлял 0,9, то есть приближался к 1,0, что может быть показателем вероятности камнеобразования. А в IV группе больных значение коэффициента было 2,0, то есть вероятность камнеобразования у пациентов этой группы низкая.

При определении соотношений между маркерами камнеобразования и фиброобразования установлено, что по коэффициенту REG-1 $\alpha$  / TGF- $\beta$ 1 о наличии камней свидетельствуют значения его ниже 1,0. Причем, более высокие его значения у больных I группы (от 0,6 до 1,0) могут указывать на наличие кальцинатов в ГПП, а ниже 0,6, выявленные у пациентов II группы - на кальцификаты паренхимы. При значениях этого коэффициента незначительно превышающих 1,0 (III группа - 1,2) кальцификаты и кальцинаты не выявлены, но высока вероятность их образования. У больных IV группы, у которых

коэффициент составляет 2,0, вероятность кальцификации и образования кальцинатов в протоках низкая.

Уровень маркера апоптоза CD95 + при различных формах ХП отличался: у больных I и IV групп был равен контролю, во II и III группах - был снижен ( $p < 0,01$ ). При угнетении апоптоза генетически поврежденным клеткам представляется возможность пролиферации, что ведет к гиперплазии, а затем к опухолевой трансформации. У подавляющего большинства больных ХП (67,8%) выявляли наличие синдрома эндогенной интоксикации по уровню МСМ независимо от формы заболевания. У 59,3% больных повышенным был уровень СРБ, что свидетельствовало о наличии воспалительного процесса. Установлена зависимость наличия и выраженности воспаления от формы ХП: при обструктивном ХП (I группа) СРБ выявляли у 100,0% и уровень его был высоким у 33,3% больных, в других группах - выявляли более чем у половины больных (II - 52,9%, III - 60,0%, IV - 57,1%).

Установлена прямая связь синдрома эндогенной интоксикации (МСМ) с обострением ХП (по активности  $\alpha$ -амилазы в сыворотке крови), ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,03$ ). Отмечен высокий уровень связи уровня МСМ и СРБ - ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,001$ ), что показывает их значимость в развитии и прогрессировании ХП. Об активном фиброзировании паренхимы ПЖ и нарушении транспорта Са свидетельствовало достоверное снижение его уровня у всех больных ( $p < 0,0001$ ), причем чаще у пациентов II группы (в 61,2%,  $\chi^2 = 0,63$ ,  $p = 0,43$ ), что кроме того может свидетельствовать об участии его в камнеобразовании. У небольшой части больных (8,9%) гипокальциемия возникала вследствие уменьшения уровня белка в плазме крови (гипопротеинемическая гипокальциемия). Снижение уровня белка и Са плазмы крови выявлено: в первой группе - в 18,2% случаев, II - 9,7%, III - 7,3%, IV - 6,9%. О нарушении транспорта меди свидетельствовало повышение ее уровня в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), причем в I и IV группах в 2 раза чаще, чем во II и III. Такие изменения содержания микроэлементов в крови могут также свидетельствовать о трофологической недостаточности у больных ХП.

Достоверное повышение у подавляющего большинства больных (81,6%) уровня ОП<sub>бсв</sub> свидетельствовало об активации процесса образования соединительной ткани. Повышение у 51,0% пациентов содержания ГА в крови характеризовало усиление распада компонентов соединительной ткани. Концентрация ГК была повышенной в 2,3 раза у большинства (75,0%) больных ХП ( $p < 0,02$ ): у 100% больных II группы, тогда как в I и III - в 75,0%, а в IV - в 60,0% случаев ( $p < 0,05$ ). Повышение содержания ОП<sub>бсв</sub>, ГА и ГК не имело достоверной разницы по группам как по величине, так и по частоте выявления. Между биохимическими показателями ГК/ГА и ГК ЦП была положительная корреляционная связь ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ) и ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ) соответственно.

Практически у всех больных ХП (90,0%) установлена активация процессов ПОЛ, чаще у больных I и II групп (по МДА - 72,7% и 67,7%, ИДСα - 80,0% и 70,6%, ДКα - 80,0% и 94,3%, ОДКβ - 40,0% и 83,3%, соответственно). Причем у 97,4% больных ХП отмечался дисбаланс между накоплением первичных продуктов ПОЛ и значительно ускоренным распадом продуктов их трансформации в диальдегидные продукты (МДА). То есть, у пациентов с ХП наблюдается интенсификация ПОЛ, что способствует образованию вторичных продуктов ПОЛ, которые инактивируют катионные помпы, каналы и ионные проводимости, мембранные белки, ферменты. У больных выявлено напряжение ферментативной системы антиоксидантной защиты, что, вероятно, имело компенсаторный характер в ответ на чрезмерную генерацию активных форм кислорода и выраженную интенсификацию свободнорадикального перекисного окисления липидов.

Оценивая в целом содержание показателей системы ПОЛ-АОЗ у обследованных больных, выявлено усиление липопероксидации на фоне компенсированных изменений активности ферментов АОЗ - СОД и ЦП и декомпенсированных изменений активности КА. Надо отметить, что усиление липопероксидации приводило к накоплению вторичного продукта ПОЛ - МДА и конечных продуктов - ШО. Для больных характерно увеличение уровня биохимических показателей, характеризующих процессы эндотоксемии

(подтверждается значительным увеличением уровня МСМ ( $p < 0,001$ )), воспаления (у 20,0% больных ХП - воспалительный процесс, у 53,3% - активный воспалительный процесс), фиброза (значительно возростал уровень ОП<sub>бсв</sub> ( $p < 0,001$ ), ГК ( $p < 0,02$ ) и ГА ( $p < 0,001$ )), холестаза (параллельное увеличение в сыворотке крови концентрации Х-ЛП ( $p < 0,001$ ) и ЖК является показателем нарушение оттока желчи). Самый высокий уровень фиброзных изменений ПЖ определен при снижении отношения показателей синтеза коллагена ОП<sub>бсв</sub> / ГК ниже 0,5. Нарушение липидного обмена отразилось в уменьшении уровня общих липидов ( $p < 0,01$ ) в результате нарушения процессов переваривания и всасывания жиров.

При всех формах ХП отмечается контаминация желудочного и протокового содержимого микроорганизмами, но наибольшая выраженность ее отмечается у всех больных II и IV групп ( $> 105$  КОЕ / мл). У всех больных исследованных групп повышенный уровень микроорганизмов в содержимом желудка совпадал с гипохлоргидрией. Доминирующими по частоте выявления были грамотрицательные палочки семейства Enterobacteriaceae, которые наблюдали как в виде монокультуры, так и в ассоциации с анаэробными микроорганизмами (Bacteroides, Peptostreptococcus, Veilonella). Концентрация микроорганизмов колебалась от 103 до 106 КОЕ / мл.

Таким образом, хроническое воспаление сопровождается дисфункцией системы иммунитета, для больных III и IV групп характерна дисфункция клеточного иммунитета (по ФРИС), а II и III групп - гуморального, то есть уровень иммунных расстройств усиливается при длительном течении заболевания. Кальцинаты протоков / кальцификаты паренхимы ПЖ выявлены при уровне коэффициента кальцификации (REG-1 $\alpha$  / лактоферрин) меньше 0,5. При уровне коэффициента 0,5-1,0 - высокая вероятность камнеобразования, а при значении его 1,5 и выше - низкая. Для подавляющего большинства больных ХП характерны эндотоксемия (уровень МСМ повышен в 67,8%,  $p < 0,001$ ), активация фиброзных процессов (ОП<sub>бсв</sub> - у 81,6% ( $p < 0,001$ ), ГК - 75,0% ( $p < 0,02$ ) и ГА - 50,9% ( $p < 0,001$ )), активация процессов ПОЛ (90,0%), чаще у больных I и II групп

(по МДА - 72,7% и 67,7%, ИДС $\alpha$  - 80,0% и 70,6%, ДК $\alpha$  - 80,0% и 94,3%, ОДК $\beta$  - 40,0% и 83,3%, соответственно). От уровня эндогенной интоксикации (МСМ -  $r = 0,78$ ;  $p = 0,01$ ), метаболических изменений Х-ЛП ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,03$ ), Са ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,028$ ) и нарушений АОЗ (СОД -  $r = 0,77$ ;  $p = 0,04$ ) и ПОЛ (МДА -  $r = 0,62$ ;  $p = 0,032$ ) зависели значительные структурные изменения ПЖ, которые выявляли ЭРХПГ, УЗИ, КТ и приводили к снижению функциональной способности ПЖ (ГН $\nu$  -  $r = 0,59$ ;  $p = 0,02$ ,  $r = 0,62$ ;  $p = 0,03$ ;  $r = 0,70$ ,  $p = 0,03$  соответственно). Корреляционными связями между показателями иммунной системы (TGF- $1\beta$ , TNF- $\alpha$ , REG- $1\alpha$ , CD 3+) и биохимическими маркерами фиброобразования (ОП $_{бсв}$ , ГА), эндогенной интоксикации (МСМ), ПОЛ-АОЗ, холестаза, метаболических нарушений (Са) установлено взаимовлияние иммунных факторов, показателей оксидативного стресса, нарушений билиарного тракта в развитии и течении ХП. Такие корреляционные взаимосвязи характерны для прогрессирования заболевания. Маркерами прогрессирования ХП являются: значение коэффициента кальцификации (REG- $1\alpha$ /лактоферрин) 0,5-1,0; активация коллагенообразования (снижение ОП $_{бсв}$ /ГК ниже 0,5), рост уровня активаторов фиброза (TGF- $\beta 1$ , TNF- $\alpha$ ), интенсификация процессов ПОЛ (МДА).

## ГЛАВА 6

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСНОВНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ  
РАЗВИТИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТА И РАЗРАБОТКА  
МЕТОДОВ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

6.1. Исследование основных морфологических и функциональных изменений поджелудочной железы при развитии экспериментального хронического панкреатита

Для изучения основных морфологических и биологических изменений ПЖ при развитии ХП нами были проведены экспериментальные исследования с использованием двух моделей ХП: первая - разработанная нами экспериментальная модель ХП, который развивался в результате блокирования NO-синтазы и вторая (обтурационная) модель ХП, в которой применялся известный способ - перевязка ГПП лигатурой.

Ранее сообщалось, что NO является главным медиатором, который определяет расслабление сфинктера Одди, анального сфинктера, тонкой и толстой кишок, пищевода и желудка [386, 414]. Исходя из того, что NO влияет не только на кровообращение сосудов ПЖ, но и регулирует сфинктер Одди, нами было сделано предположение, что длительное блокирование нитроэргического звена регуляции (ведением неспецифического блокатора NO-синтазы – NG-нитро-L-аргинина) создает ситуацию, приближающуюся к клиническим условиям, а именно спазм сфинктера Одди, нарушение микроциркуляции, что ведет к повреждению паренхимы ПЖ, усилению внешнесекреторной активности ПЖ. Это только один из возможных патогенетических механизмов развития патологического процесса, который может происходить в ПЖ особенно на начальных, т.е. предпатологических состояниях развития панкреатита.

6.1.1. Исследование основных морфологических и функциональных изменений поджелудочной железы при

развитии экспериментального панкреатита в условиях дефицита оксида азота. При изучении поведенческих реакций крыс в I модели ХП было установлено, что после 6-дневного введения ингибитора NOs - NG-нитро-L-аргинина (L-NNA), животные проявляли активность только на первых минутах тестирования, но постепенно количество пересечений внешних и внутренних квадратов достоверно уменьшалась на 6 сутки ( $p < 0,05$ ) и 12 сутки ( $p < 0,001$ ) относительно контроля (рис. 6.1).

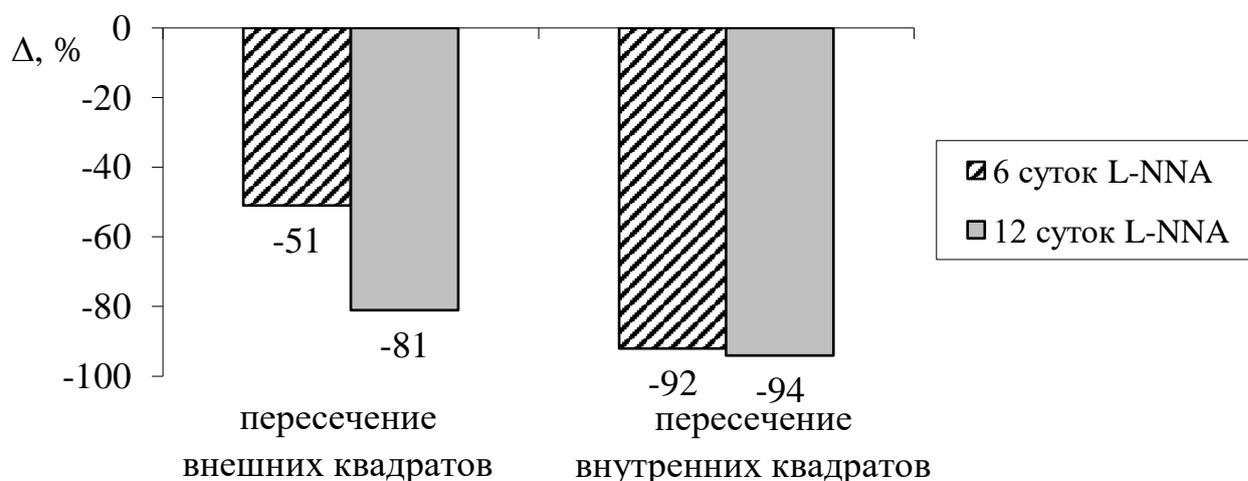


Рисунок 6.1 – Изменение количества посещений животными внешних квадратов при тестировании в «открытом поле» в условиях разнопродолжительного дефицита NO

Общая динамика изменений пересечения животными внешних квадратов при тестировании в "открытом поле" показала отсутствие горизонтальной двигательной активности после второй минуты исследования на 12 сутки введения блокатора (рис. 6.2).

Количество заглядываний животными в норку снижалось на 6 и 12 сутки ( $p < 0,001$ ), отмечалось снижение количества стоек, наиболее выраженное - на 12 сутки ( $p < 0,001$ ) относительно контроля. Количество актов груминга имело лишь тенденцию к снижению (рис. 6.3).

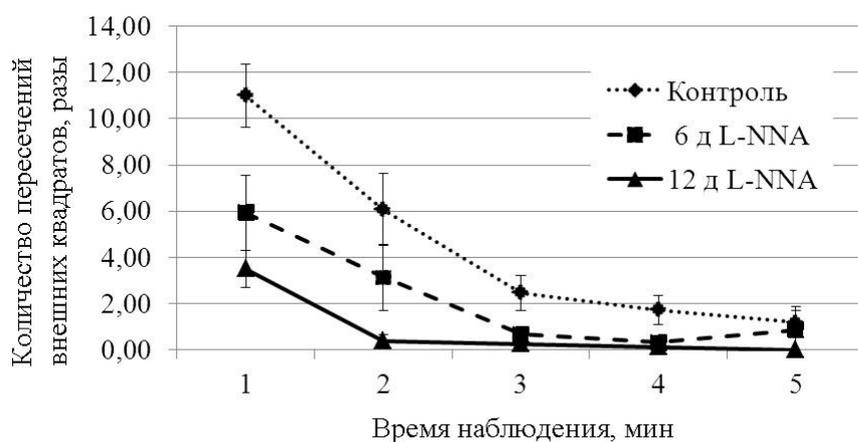


Рисунок 6.2 – Динамика показателей двигательной активности при моделировании экспериментального ХП

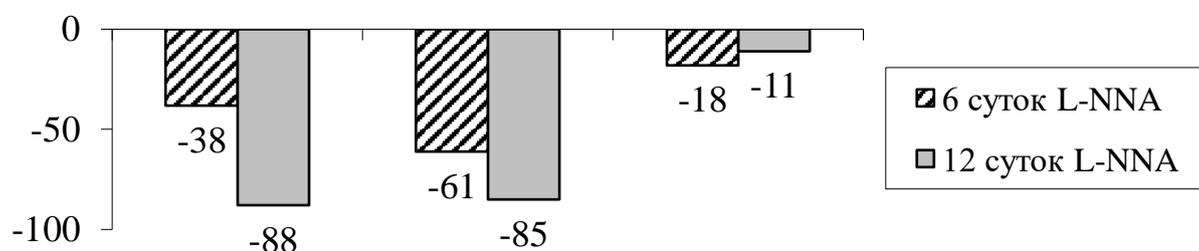


Рисунок 6.3 – Изменение количества актов вертикальной исследовательской активности и груминга при тестировании в «открытом поле» в условиях дефицита NO

При исследовании динамики вегетативной активности крыс достоверные изменения количества болюсов отмечались лишь на 12 сутки ( $p < 0,01$ ) (рис. 6.4).

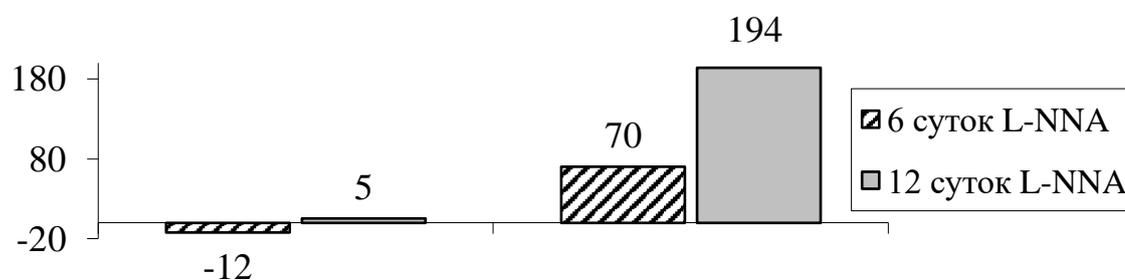


Рисунок 6.4 – Изменение количества актов уринации и дефекации относительно контроля при тестировании в «открытом поле» в условиях дефицита NO

Профиль поведенческих реакций (по средним значениям исследованных показателей) в течение всего периода тестирования представлен в виде диаграммы (рис. 6.5). При сопоставлении профиля поведения контрольных и экспериментальных животных в условиях 6-, 12-суточного моделирования ХП отмечено снижение горизонтальной двигательной активности ( $p < 0,001$ ). В ухудшении эмоционального состояния отмечалась лишь тенденция по сравнению с контрольной группой.

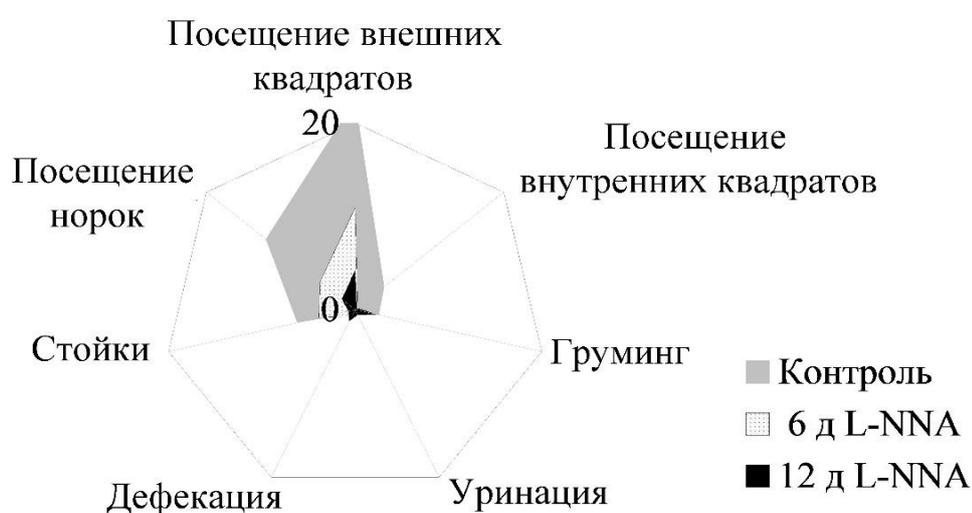


Рисунок 6.5 – Сопоставление профиля поведения групп животных за 5 минут при тестировании в «открытом поле» при дефиците NO

Вместе с изменением поведенческих реакций при моделировании ХП в условиях дефицита NO отмечались и биохимические изменения в сыворотке крови крыс. Результаты исследований биохимических показателей крови крыс при введении ингибитора NOs - L-NNA представлены в табл. 6.1.

На 6 сутки отмечено недостоверное снижение концентрации нитритов / нитратов по сравнению с контролем, тогда как на 12 сутки наблюдалось резкое увеличение в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Ферментативная активность  $\alpha$ -амилазы также резко увеличивалась в 3,2 раза ( $p < 0,001$ ) на 6 сутки и в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) на 12 сутки по сравнению с контролем.

Таблица 6.1 – Биохимические показатели сыворотки крови у крыс при длительном введении ингибитора NO ( $M \pm m$ )

| Показатель,<br>Ед. измерения   | Контрольная<br>группа<br>(n=12) | 6 сутки<br>(n=6)          | 12 сутки<br>(n=6)         |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| нитриты / нитраты,<br>мкмоль/л | 32,61±4,55                      | 20,76±8,36                | 80,22±19,91 <sup>#</sup>  |
| $\alpha$ -Амилаза, мг/с·л      | 96,02±20,30                     | 311,26±37,39 <sup>*</sup> | 205,49±31,47 <sup>#</sup> |
| трипсин, мкмоль/мл·мин         | 4,19±0,92                       | 10,45±1,76 <sup>*</sup>   | 5,84±2,59                 |
| ОП <sub>бсв</sub> , мкмоль/л   | 178,67±26,39                    | 190,0±12,54               | 215,21±22,01              |
| МДА, нмоль/мл                  | 3,62±0,13                       | 4,94±0,35 <sup>*</sup>    | 5,67±0,88 <sup>#</sup>    |

Примечания:

1. \* -  $p < 0,01$  - достоверность различий между показателями группы контроля и 6 суток;

2. # -  $p < 0,05$  - достоверность различий между показателями группы контроля и 12 суток

Достоверное увеличение трипсина отмечалось на 6 сутки исследования в 2,5 раза ( $p < 0,01$ ) с последующим постепенным снижением до уровня контроля. Концентрация ОП<sub>бсв</sub> постепенно росла и на 12 сутки введения ингибитора выросла в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля. После введения препарата на 6-е сутки содержание вторичного продукта ПОЛ - МДА повышалось в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). На 12 сутки эксперимента содержание МДА был максимально повышенным - в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ).

Таким образом длительное введение ингибитора NOs - L-NNA вызвало активацию ПОЛ, нарастание концентрации токсических продуктов, нарушение экскреторной функции ПЖ, что проявлялось фазовыми изменениями ферментов

белкового и углеводного обмена, постепенным нарастанием концентрации маркера фиброзирования паренхимы ПЖ - ОП<sub>бсв</sub>.

Нарушение функциональной активности сопровождалось гистроструктурными изменениями ПЖ. При морфологическом исследовании на 6 и 12 сутки интраперитонеального введения NG-нитро-L-аргинина у лабораторных крыс наблюдались проявления ХП со стазом форменных элементов крови в сосудах и очаговым накоплением лейкоцитов в паренхиме ПЖ (рис. 6.6, 6.7).

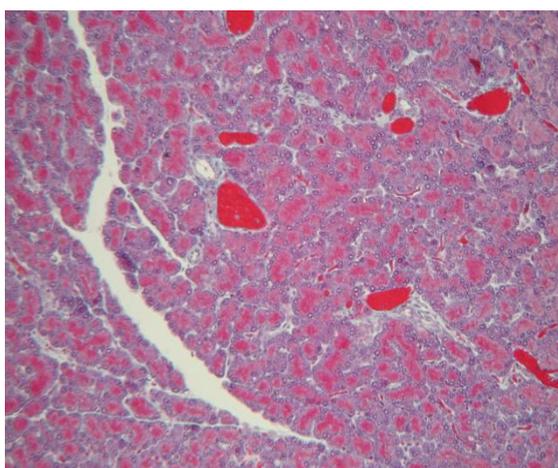


Рисунок 6.6 – ПЖ крысы на 6 сутки введения NG - нитро-L-аргинина. Стаз форменных элементов крови в сосудах. Окраска по Маллори-Слинченко. X100.

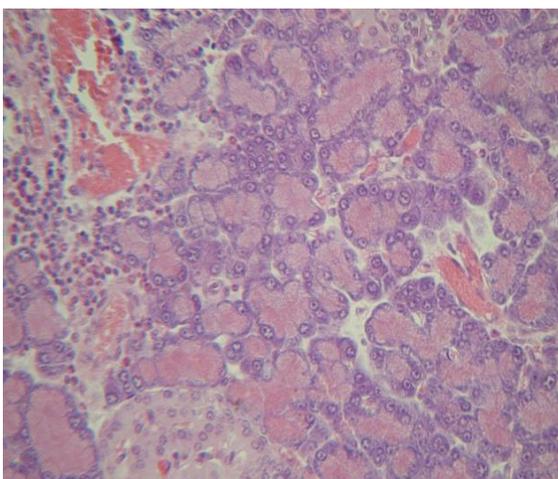


Рисунок 6.7 – ПЖ крысы на 6 сутки введения NG-нитро-L-аргинина. Стаз форменных элементов крови в сосудах и накопление лейкоцитов в паренхиме ПЖ. Окраска по Маллори-Слинченко. X 200.

На 12 сутки развивалась дисциркуляторная гипоксия с ячейками дистрофии и атрофии ацинарной ткани и признаками воспаления (рис. 6.8). В ряде случаев в зоне атрофии развивался нежный фиброз (рис. 6.9).

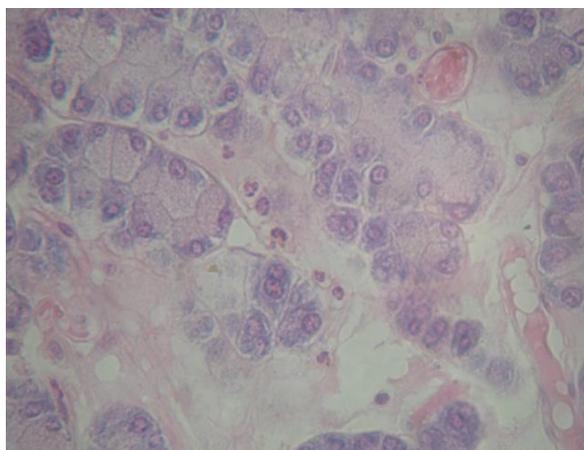


Рисунок 6.8 – ПЖ крысы на 12 сутки введения NG - нитро-L-аргинина. Признаки воспаления и дистрофии ацинарных клеток. Окраска гематоксилином-эозином. X 40.

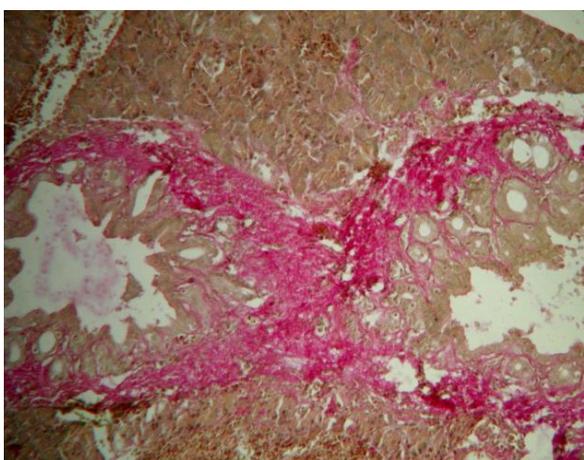


Рисунок 6.9 – ПЖ крысы на 12 сутки введения NG - нитро-L-аргинина. Признаки воспаления и дистрофии ацинарных клеток, формирования нежного фиброза. Окраска по Маллори-Слинченко. X 200.

Таким образом, полученные результаты исследований при моделировании ХП свидетельствуют, что дисбаланс уровня NO, который был создан за счет

введения неселективного блокатора NOs - L-NNA, приводит к формированию в ПЖ патологических состояний, характерных для ХП.

При изучении профиля поведения животных установлено, что при введении блокатора NOs происходило снижение локомоторной активности и повышение вегетативной реакции, то есть происходила разбалансировка деятельности ПЖ и центральной нервной системы.

В результате изучения морфо-функциональных изменений в ПЖ крыс при длительном введении неспецифического ингибитора NOs - L-NNA было установлено, что наиболее заметные дисциркуляторные изменения в ПЖ наблюдались на 12 сутки и заключались в развитии гипоксии с ячейками дистрофии и атрофии ацинарной ткани и признаками воспаления, развитием в зоне атрофии нежного фиброза. Патологический процесс в паренхиме ПЖ сопровождался стазом форменных элементов крови, который проходил на фоне спазма сосудов. Длительное введение ингибитора NOs - L-NNA вызвало активацию ПОЛ, нарастание концентрации нитритов / нитратов, нарушение экскреторной функции ПЖ, что проявлялось фазовыми изменениями ферментов белкового и углеводного обмена, постепенным нарастанием концентрации маркера фиброзирование паренхимы ПЖ - ОП<sub>бсв</sub>.

6.1.2. Исследование основных морфологических и функциональных изменений поджелудочной железы при развитии экспериментального хронического панкреатита в условиях длительной окклюзии панкреатического протока. При изучении профиля поведения животных в условиях длительной окклюзии панкреатического протока с помощью нерассасывающейся «Prolene 6/0», установлено, что поведение животных менялась аналогично такому при введении блокатора NOs: снижалась локомоторная активность и повышалась выраженность вегетативных реакций, то есть происходила разбалансировка деятельности ПЖ и центральной нервной системы.

Результаты биохимических исследований сыворотки крови крыс с продолжительной окклюзией ГПП представлены в табл. 6.2

Таблица 6.2 –Биохимические показатели сыворотки крови у крыс с продолжительной окклюзией панкреатического протока

| Показатель,<br>ед.измерения  | Контрольная группа | 6 сутки             | 15 сутки     | 30 сутки             |
|------------------------------|--------------------|---------------------|--------------|----------------------|
|                              | (n=12)             | (n=6)               | (n=6)        | (n=6)                |
|                              | M±m                | M±m                 | M±m          | M±m                  |
| МДА, нмоль/мл                | 4,50±0,23          | 5,57±0,16* $\alpha$ | 8,05±0,19#   | 6,16±0,18 $\times$   |
| $\alpha$ -Амилаза, мг/с·л    | 96,02±20,30        | 190,80±23,70*       | 144,12±16,04 | 91,50±6,40           |
| трипсин,<br>мкмоль/мл·мин    | 4,19±0,92          | 20,70±1,60*         | 17,24±1,56#  | 11,60±0,70 $\times$  |
| ОП <sub>бсв</sub> , мкмоль/л | 179,28±9,19        | 183,62±9,10         | 206,16±13,80 | 230,81±8,82 $\times$ |
| ГЛЮКОЗА<br>ммоль/л           | 3,18±0,42          | 3,42±0,29           | 4,34±0,30#   | 5,37±0,38 $\times$   |

Примечания:

1. \* -  $p < 0,05$  - достоверность различий между показателями группы контроля и показателями 6-х суток;
2. # -  $p < 0,05$  - достоверность различий между показателями группы контроля и показателями 15-х суток;
3.  $\times$  -  $p < 0,05$  достоверность различий между показателями группы контроля и показателями 30-х суток
4.  $\alpha$  -  $p < 0,05$  - достоверность различий между показателями 6-х и 15-х суток

Деструктивный процесс в ПЖ сопровождался ростом в плазме крови концентрации вторичного продукта ПОЛ - МДА во всех группах экспериментальных животных. Так, его уровень на 6 сутки увеличился в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем, у крыс на 12 сутки концентрация данного показателя продолжала постепенно расти и в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) превышала контрольный показатель и в 1,4 раза была выше показателей 6-х суток ( $p < 0,05$ ). На 30 сутки наблюдался рост уровня МДА в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) в отличие от контроля, но показатель оставался выше, чем на 6 сутки ( $p < 0,05$ ).

То есть, к концу второй недели лигирования ГПП происходила интенсификация ПОЛ, что способствовало образованию вторичных продуктов ПОЛ, которые инактивируют катионные помпы, каналы и ионные проводимости, мембранные белки, ферменты. Активность всех ферментов у крыс повышалась на 6-е сутки ( $p < 0,05$ ), а в дальнейшем - снижалась ( $\alpha$ -амилаза в 1,3 раза, трипсин в 1,2 раза,  $p < 0,05$ ), однако, уровень их оставался выше по сравнению с контролем в 1,5 и 4,1 раза,  $p < 0,05$ , соответственно). Так, активность всех ферментов у крыс на 30 сутки снижалась по сравнению с показателями на 6 сутки ( $\alpha$ -амилаза на 52,0% ( $p < 0,01$ ), трипсин на 44,0% ( $p < 0,001$ ), однако, трипсин оставался выше контроля на 63,9% ( $p < 0,001$ ). Уровень МДА достоверно возрастал во все сроки его определения ( $p < 0,01$ ), что свидетельствовало о развитии оксидативного стресса у крыс. Концентрация маркера синтеза коллагена - ОП<sub>бсв</sub> росла постепенно и была самой высокой на 30 сутки (выросла в 1,3 раза,  $p < 0,01$ ).

Развитие ХП протекало на фоне прогрессирующей гипергликемии: концентрация глюкозы выросла в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем и в 1,3 раза по сравнению с показателями 6-х суток.

Установленные изменения гистоструктуры ПЖ в условиях длительной окклюзии ГПП. Так, при морфологическом исследовании на 6 сутки длительной окклюзии панкреатического протока определяли наличие признаков воспаления, что проявлялось лимфоцитарной и эозинофильной инфильтрацией внутри- и междольковых септ, очагами некроза (рис. 6.10).

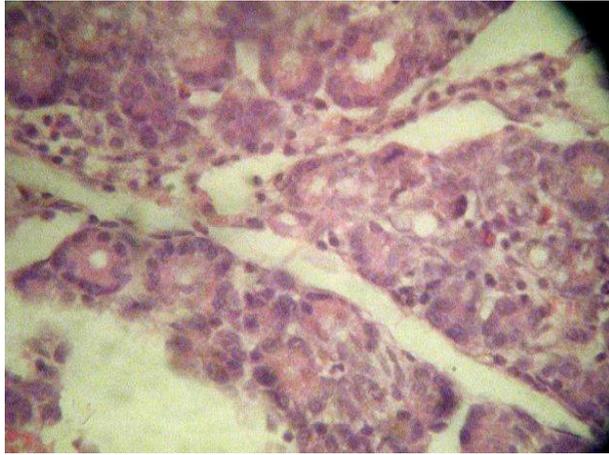


Рисунок 6.10 – ПЖ крысы при экспериментальном панкреатите, индуцированном длительной окклюзией панкреатического протока (6 сутки). Лимфоцитарная и эозинофильная инфильтрация внутри- и междольковых септ, очаги некроза. Окраска гематоксилином и эозином. X 200

На 15 сутки отмечались значительная дилатация протоков и парциальная атрофия ацинарных клеток (рис. 6.11).

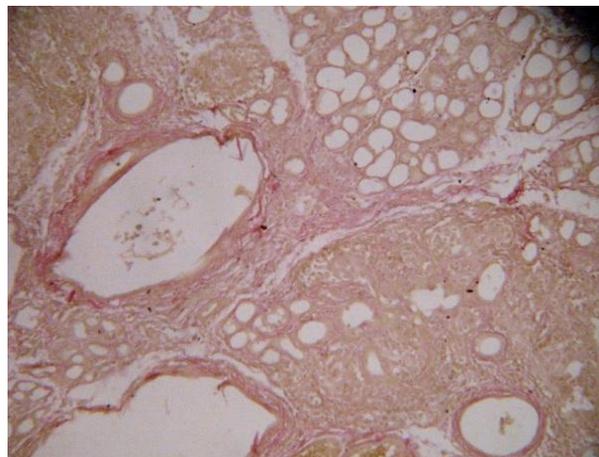


Рисунок 6.11 – ПЖ крысы при экспериментальном панкреатите, индуцированном длительной окклюзией панкреатического протока (15 сутки). Значительная дилатация протоков. Парциальная атрофия ацинарных клеток. Окраска по Ван-Гизону. X 40

На 30 сутки мелкие протоки ПЖ были дилатированы, наблюдались признаки гиперплазии эпителия. В сохранившейся части протоковой структуры имела место парциальная атрофия ацинарных клеток.

Следует отметить, что вокруг магистральных и внутридольковых протоков определяли плотную фиброзную ткань, а рыхлая фиброзная ткань заполняла междольковое пространство и включала остатки разрушенных частиц островков, протоки и сосуды (рис. 6.12 и 6.13).

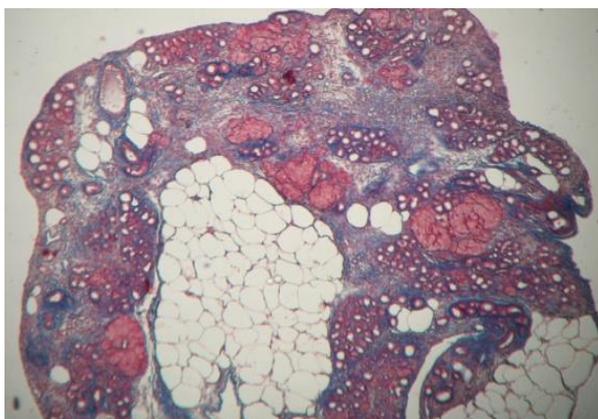


Рисунок 6.12 – ПЖ крысы при длительной окклюзии панкреатического протока (30 сутки). Атрофия ацинарной ткани, гиперплазия островков, рыхлый вокруг- и внутридольковой фиброз. Окраска по Маллори-Слинченко. X 40.

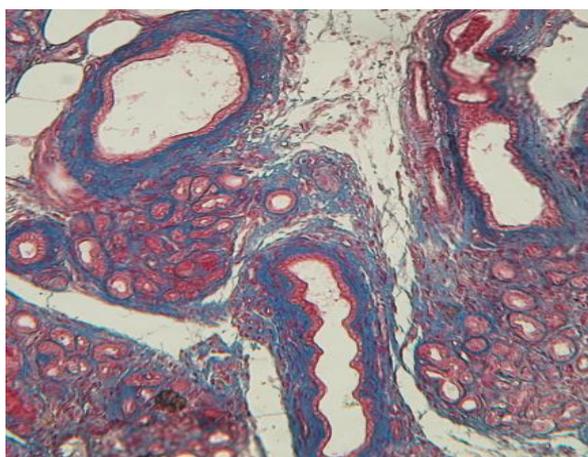


Рисунок 6.13 – ПЖ крысы при длительной окклюзии панкреатического протока (30 сутки). Атрофия ацинарной ткани, гиперплазия островков, плотный вокруг- и внутридольковой фиброз. Окраска по Маллори-Слинченко. X 100.

Эндокринные островки сохраняли нормальную структуру и состояли преимущественно из В-клеток (рис. 6.14).

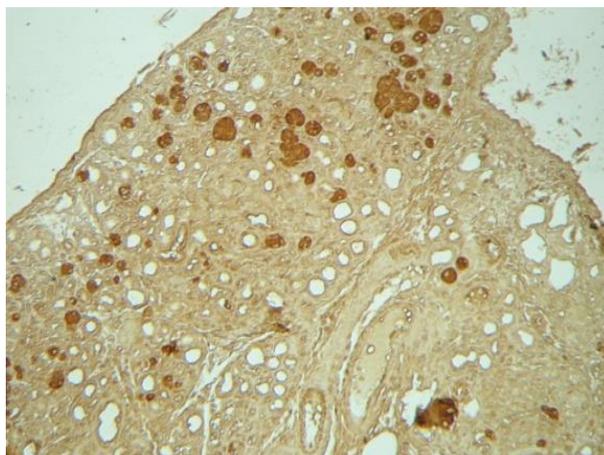


Рисунок 6.14 – ПЖ крысы при экспериментальном панкреатите, индуцированном длительной окклюзией панкреатического протока (30 сутки). Эндокринные островки сохраняют нормальную структуру и состоят преимущественно из В-клеток. Непрямая иммуно-пероксидазная реакция. X 40.

Следовательно, при длительной окклюзии ГПП морфологически на 6 сутки эксперимента выявляли признаки воспаления: лимфоцитарную и эозинофильную инфильтрацию внутри- и междольковых септ, очаги некроза. На 15 сутки отмечалась дилатация протоков и атрофия ацинарных клеток. На 30 сутки формировалась рыхлая и плотная фиброзная ткань вокруг магистральных и внутридольковых протоков. Эндокринные островки сохраняли нормальную структуру и состояли преимущественно из В-клеток.

Таким образом, полученные при экспериментальных исследованиях данные подтверждают, что в результате длительного (12 суток) интраперитонеального введения крысам в субмаксимальной дозе неселективного блокатора NO-синтазы NG-нитро-L-аргинина у крыс развивался ХП со стазом форменных элементов крови в сосудах, очаговым накоплением лейкоцитов в паренхиме ПЖ. В некоторых дольках развивалась дистрофия ацинарных клеток. В ряде случаев после 6-дневного введения ингибитора в зоне атрофии ацинарной ткани развивался нежный фиброз, обусловленный воспалительным процессом, а после

12-суточного - выраженные признаки фиброзирования паренхимы ПЖ. И так, при использовании у крыс неспецифического блокатора NO-синтазы NG-нитро-L-аргинина, в ткани ПЖ крыс формируются морфологические изменения, характерные для воспаления с хронизацией патологического процесса, фиброзированием паренхимы ПЖ в зонах ее атрофии и отмечается активация внешнесекреторной функции ПЖ.

При длительной окклюзии ГПП развивался деструктивный процесс в ПЖ дистальнее уровня обструкции, который сопровождался увеличением в плазме крови концентрации МДА и снижением активности энзимов, а коллагенообразование и прогрессирующая эндокринная недостаточность были наиболее выраженными на 30 сутки. Через 30 суток после перевязки дистального отдела ГПП наблюдалось только частичное сохранение структуры ПЖ. Отмечалась практически полная атрофия ацинарных клеток, но сохранялись протоки долей. Плотная фиброзная ткань располагалась вокруг магистральных и внутридолевых протоков. Рыхлая фиброзная ткань заполняла междольковое пространство. Эндокринные островки сохраняли нормальную структуру и состояли преимущественно из В-клеток.

## 6.2. Обоснование использования глутаргина при хроническом панкреатите в эксперименте

В результате проведенных исследований были установлены изменения поведенческих реакций крыс. Так, у крыс I группы после 45 суток эксперимента (который включал 12-дневное введение L-NNA) общая двигательная активность снижалась по отношению к контрольным значениям на 46,1% ( $p < 0,01$ ). Тогда как при введении глутаргина в роли протектора, показатели общей двигательной активности крыс достоверно не отличались от контрольных значений (рис. 6.15). Исследовательская деятельность у крыс I группы значительно снижалась, как по показателям стоек, 67,5% ( $p < 0,001$ ), так и по показателям посещения норок, на 45,9% ( $p < 0,01$ ) по отношению к контрольным значениям.

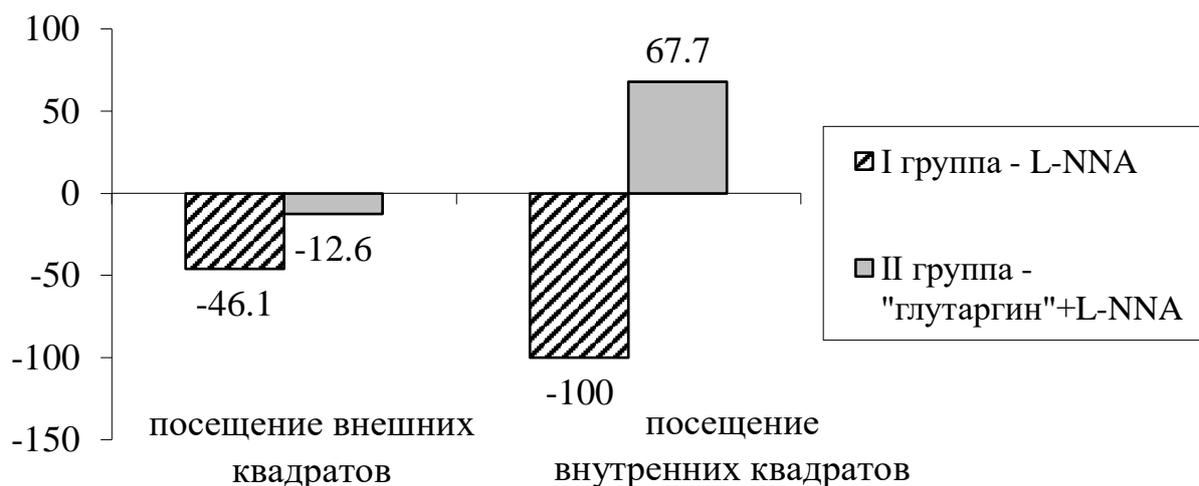


Рисунок 6.15 – Изменение количества посещений животными внешних квадратов при тестировании в «открытом поле» при исследовании крыс I и II групп

В отличие от общей двигательной активности, изменение исследовательской деятельности животных происходила и во II группе, снижение исследовательской деятельности, как по показателю стоек на 38,1% ( $p < 0,05$ ), так и по показателю посещения норок - на 45,9% ( $p < 0,01$ ) (рис. 6.16).



Рисунок 6.16 – Изменение исследовательской активности при тестировании в «открытом поле» при исследовании крыс I и II групп

Таким образом, применение глутаргина перед введением L-NNA улучшает показатели общей двигательной активности, приводя их к уровню контрольной

группы. Следует отметить тенденцию к повышению уровня исследовательской деятельности крыс по сравнению с I группой, которая, однако, не достигает исходных значений.

При сопоставлении профилей поведения животных исследуемых групп, можно сделать вывод, что даже через 45 суток после моделирования ХП нарушения уровней NO сохраняется достоверное снижение показателей всех видов активности крыс (рис. 6.17). Тогда как использование глутаргина при такой же модели ХП приводило к улучшению показателей всех видов активности крыс.

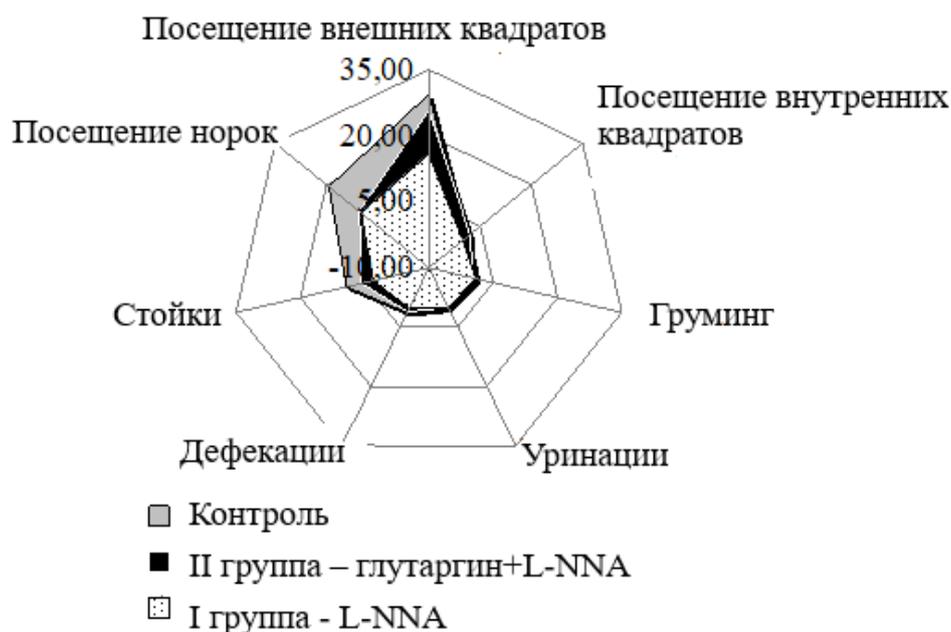


Рисунок 6.17 – Сопоставление профиля поведения групп крыс контрольной, I и II групп за 5 минут при тестировании в «открытом поле»

После изучения поведенческих реакций проводилось изучение морфологического и функционального состояния ПЖ крыс. При морфологическом исследовании ПЖ крыс I и II группы установлено, что выраженных патологических структурных изменений в ПЖ не отмечалось (рис. 6.18 А, Б, В).

При отсутствии разницы в морфологии ацинарной ткани ПЖ на макроскопическом уровне у крыс I и II групп определялись достоверные изменения функционального состояния ПЖ. Результаты биохимических

показателей крови крыс представлены в таблице 6.3. Из представленной таблицы видно, что большинство показателей у животных II группы находилось в пределах физиологической нормы.

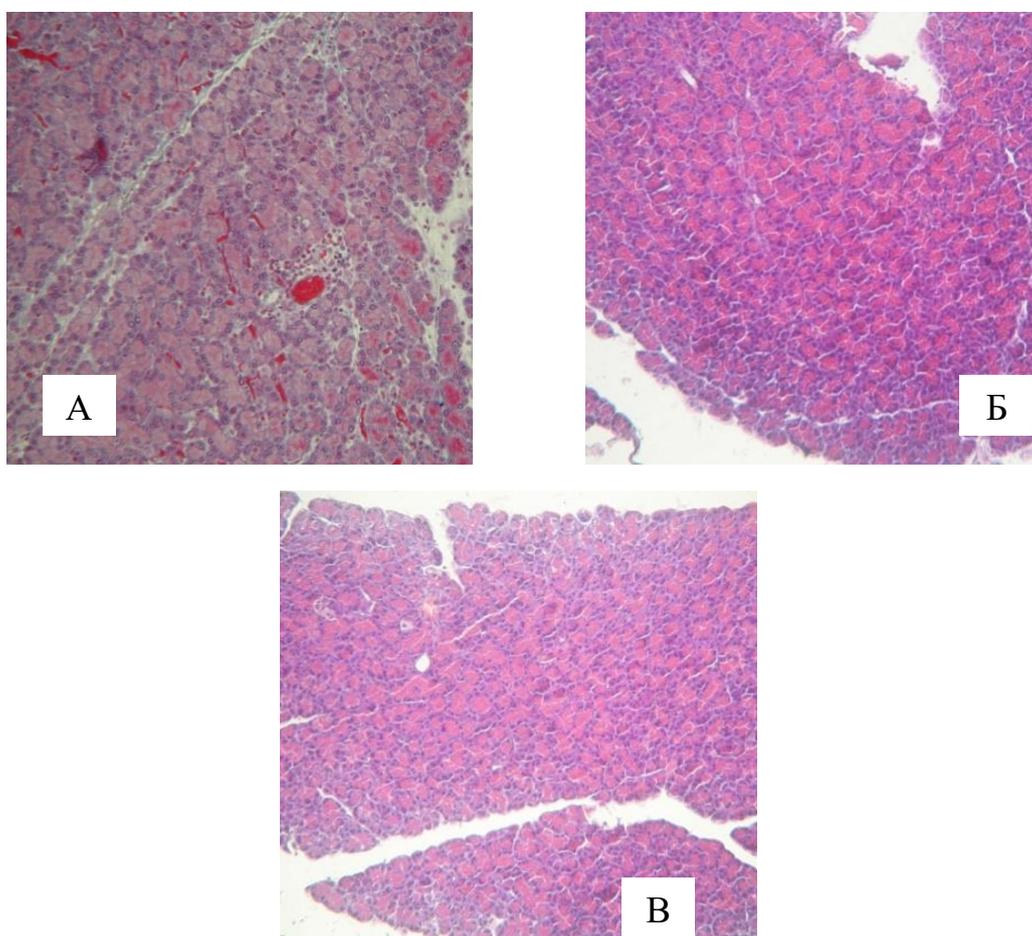


Рисунок 6.18 – Морфология ацинарной ткани ПЖ крысы (А - после введения L-NNA Б - контрольная группа В - после введения глутаргина и L-NNA). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.

Однако, во II группе была повышенной активностью липазы (на 44,8%,  $p < 0,01$  относительно контрольной группы), тогда как у животных I группы сохранялась высокая активность трипсина, которая превышала в 4 раза показатель контрольной группы ( $p < 0,01$ ).

Таблица 6.3 – Сравнительная характеристика биохимических показателей сыворотки крови у крыс ( $M \pm m$ )

| Показатели,<br>ед. измерения | Контрольная<br>группа<br>(n=7) | I группа<br>L-NNA<br>(n=7) | II группа<br>«глутаргин»+L-<br>NNA<br>(n=7) | p1     | p2      | p3     |
|------------------------------|--------------------------------|----------------------------|---|--------|---------|--------|
| МДА, нмоль/мл                | 4,50±0,23                      | 4,15±0,53                  | 4,81±0,15                                   | p>0,05 | p>0,05  | p>0,05 |
| ЦП, мг/мл                    | 663,25±34,05                   | 713,00±90,92               | 591,71±68,07                                | p>0,05 | p>0,05  | p>0,05 |
| α-Амилаза, мг/с·л            | 56,82±1,87                     | 58,66±1,74                 | 57,52±2,47                                  | p>0,05 | p>0,05  | p>0,05 |
| трипсин, мкмоль/мл·мин       | 4,19±0,92                      | 16,37±4,09*                | 6,95±1,10α                                  | p<0,05 | p>0,05  | p<0,05 |
| липаза, нмоль/с·л            | 0,87±0,086                     | 0,79±0,09                  | 1,26±0,07# <sup>α</sup>                     | p>0,05 | p<0,01  | p<0,01 |
| ОП <sub>бсв</sub> , мкмоль/л | 179,28±9,19                    | 159,54±6,55                | 183,62±5,98 <sup>α</sup>                    | p>0,05 | p>0,05  | p<0,05 |
| ОП <sub>св</sub> , мкмоль/л  | 9,96±0,71                      | 5,81±0,64                  | 9,44±1,13                                   | p>0,05 | p<0,001 | p>0,05 |
| нитриты/нитраты, мкмоль/л    | 32,61±1,63                     | 36,46±3,87                 | 33,59±5,84                                  | p>0,05 | p>0,05  | p>0,05 |

Примечания:

- \* - p < 0,05 - p1 - достоверность различий между группой контроля и I группой;
- # - p < 0,01 - p2 - достоверность различий между группой контроля и II группой;
- α - p < 0,05 - p3 - достоверность различий между I и II группами

Таким образом, показатели всех видов поведенческой активности животных с моделируемым введением L-NNA в течение 12 суток ХП, оставались сниженными даже через 45 суток от начала исследования. Применение глутаргина перед введением L-NNA способствовало восстановлению общих поведенческих реакций крыс, что свидетельствует о его протективном действии. При морфологическом исследовании через 45 суток после вывода крыс из эксперимента разницы состояния ПЖ животных I и II групп не выявлено. При биохимическом исследовании сыворотки крови крыс установлен протективный эффект глутаргина на фоне действия L-NNA, который проявлялся в стабильности показателей системы ПОЛ-АОЗ (МДА и ЦП) и возвращении к границам физиологической нормы содержания маркеров метаболизма коллагена (ОП<sub>бсв</sub> и ОП<sub>св</sub>).

Итак, на основании проведенных исследований можно сделать обобщение, что глутаргин, который хорошо зарекомендовал себя в лечении заболеваний печени, также может быть использован при повреждениях ПЖ. Глутаргин может быть применен в комплексном лечении больных ХП в качестве препарата, который способствует снижению уровня продуктов ПОЛ, улучшает состояние системы АОЗ и способствует нормализации метаболизма коллагена.

### 6.3. Обсуждение результатов

В последние годы значительно расширились представления о роли оксида азота (NO) и его метаболитов в различных физиологических и патологических процессах, в частности в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта [3, 11, 49, 67, 84]. Доказано двойную роль этого универсального эндогенного регулятора, способного оказывать как повреждающее, так и защитное действие на слизистую оболочку, что во многом зависит от концентраций этого соединения. NO регулирует моторику пищеварительного тракта, желудочную секрецию, микроциркуляцию, стимулирует секрецию слизи и в физиологических условиях оказывает цитопротективное действие [137, 139, 186]. Считают, что на ранних

этапах развития воспаления в слизистых оболочках происходит повышение продукции NO, что является компенсаторным механизмом для обеспечения кровоснабжения и поддержания высокого уровня метаболизма в тканях за счет прямой вазодилатации. При прогрессировании заболевания происходит истощение источников синтеза NO (L-аргинин) и снижение его выделения, что приводит к повышению агрегационной способности тромбоцитов, снижению фибринолитической активности крови, нарушению регуляции сосудистого тонуса и развития микротромбозов сосудистой системы. Негативное воздействие содержания NO начинает проявляться, когда его суммарная концентрация или резко снижается, или возрастает, что приводит к функциональному и структурному повреждению органа [310, 340, 386, 413].

Поэтому участие NO в развитии патологического процесса не вызывает сомнения. Известно участие NO-синтаз (NOS) в развитии экспериментального панкреатита [213, 274]. Оно обусловлено действием высоких доз L-аргинина на ПЖ. Мы предположили, что неспецифическое ингибирование всех изоформ NOS повлечет поражение ПЖ, которое связано с нарушением перфузии, нервной регуляции и антимикробной защиты.

Суммируя данные, полученные при экспериментальных исследованиях, необходимо отметить, что в результате длительного (12 суток) интраперитонеального введения крысам в субмаксимальных дозах неселективного блокатора NO-синтазы NG-нитро-L-аргинина у крыс развивался ХП со стазом форменных элементов крови в сосудах, очаговым накоплением лейкоцитов в паренхиме ПЖ. В некоторых дольках развивалась дистрофия ацинарных клеток. В ряде случаев после 6-дневного введения ингибитора в зоне атрофии ацинарной ткани развивался нежный фиброз, обусловленный воспалительным процессом, а после 12-суточного - выраженные признаки фиброзирования паренхимы ПЖ.

Длительное введение ингибитора NOs - L-NNA вызвало активацию ПОЛ, нарастание концентрации токсических продуктов, нарушение экскреторной функции ПЖ, что проявлялось фазовыми изменениями ферментов белкового и

углеводного обмена, постепенным нарастанием концентрации ОП<sub>бсв</sub> – маркера фиброзирования паренхимы ПЖ. Таким образом, при использовании у крыс неспецифического блокатора NO-синтазы NG-нитро-L-аргинина, в ткани ПЖ крыс формируются морфологические изменения, характерные для воспаления с хронизацией патологического процесса, фиброзированием паренхимы ПЖ в зонах ее атрофии и отмечается активация внешнесекреторной функции железы.

При длительной окклюзии ГПП развивался деструктивный процесс в ПЖ дистальнее уровня обструкции, который сопровождался ростом в плазме крови концентрации МДА и снижением активности энзимов, а коллагенообразование и прогрессирующая эндокринная недостаточность были наиболее выраженными на 30 сутки. Через 30 суток после перевязки дистального отдела ГПП наблюдалось только частичное сохранение структуры ПЖ. Отмечалась практически полная атрофия ацинарных клеток, но сохранились протоки долек. Плотная фиброзная ткань располагалась вокруг магистральных и внутридольковых протоков. Рыхлая фиброзная ткань заполняла междольковое пространство. Эндокринные островки сохраняли нормальную структуру и состояли преимущественно из В-клеток.

В эксперименте введение глутаргина приводит к нормализации содержания МДА в крови и возвращению к границам физиологической нормы содержания маркеров метаболизма коллагена (ОП<sub>бсв</sub> и ОП<sub>св.</sub>). Глутаргин может быть применен в комплексном лечении больных хроническим панкреатитом в качестве препарата, который способствует снижению уровня продуктов перекисного окисления липидов, улучшает состояние системы антиоксидантной защиты и способствует нормализации метаболизма коллагена.

## ГЛАВА 7

РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА И  
ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ  
ПАНКРЕАТИТОМ

## 7.1. Разработка лечебно-диагностического алгоритма у больных клинικο-морфологическими формами хронического панкреатита

В результате факторного и корреляционного анализа полученных данных и с целью разработки лечебно-диагностического алгоритма сформулированы основные патогенетические звенья различных форм ХП (схема 7.1-7.4). Анализ позволил исследовать взаимосвязи между переменными и интерпретировать «природу» факторов, которые вносят основной вклад в объяснение вариативности переменных выборки. У больных I группы (обструктивный панкреатит) четыре фактора объясняют около 59,0% общей дисперсии. Первый фактор коррелирует, главным образом, с показателями, которые отражают нарушения билиарной системы, равновесия процессов ПОЛ-АОЗ и активацию гуморального звена иммунитета. Так, при ЖКБ определяется рефлюкс желчи в ГПП, что наряду с дисбалансом в системе ПОЛ-АОЗ приводит к воспалению и повреждению ткани ПЖ. Объем дуодено-панкреатического рефлюкса влияет на степень окислительного повреждения. Длительная экспозиция рефлюксата ведет к фиброзу ПЖ. Возникает замкнутый «порочный круг», то есть - взаимовлияние иммунных факторов, показателей ПОЛ-АОЗ, нарушений билиарного тракта в развитии и течении ХП (IgG -  $r = 0,65$ ;  $p = 0,001$ , ОП<sub>бсв</sub> -  $r = 0,63$ ;  $p = 0,0008$ , ГА -  $r = 0,68$ ;  $p = 0,001$ , МСМ -  $r = 0,79$ ;  $p = 0,001$ , ПОЛ-АОЗ -  $r = 0,75$ ;  $p = 0,05$ , холестаза -  $r = 0,82$ ;  $p = 0,05$ , Са -  $r = 0,95$ ;  $p = 0,05$ ).

Второй по значимости фактор - токсико-метаболический: пищевые нагрузки, вредные вещества и токсины непосредственно влияют на ацинарные клетки, нарушают клеточный метаболизм, с последующим накоплением липидов

в цитоплазме ацинарных клеток, что ведет к жировой дегенерации, некрозу клеток и развитию фиброза.

Нарастает эндогенная интоксикация, от уровня которой (МСМ -  $r = 0,78$ ;  $p = 0,01$ ), метаболических изменений Х-ЛП ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,03$ ), Са ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,028$ ) и нарушений АОЗ (СОД -  $r = 0,77$ ;  $p = 0,04$ ) зависели значительные структурные изменения ПЖ, которые выявлялись при ЭРХПГ, КТ или УЗИ. Развивается перипротоковый фиброз и, соответственно, дилатация протоков. Фиброз ткани ПЖ с образованием рубцов в перидуктальных участках приводит к обструкции протоков. Полная и продолжительная обструкция приводит к атрофии и фиброзу [339].

Третий фактор - иммунный: в результате токсического действия веществ повреждаются ацинарные клетки, активируется воспалительный процесс с нарастанием содержания провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  -  $r = 0,78$ ;  $p = 0,001$ ), противовоспалительных (IL-10 -  $r = 0,82$ ;  $p = 0,03$ ) и профиброзных (TGF- $\beta$ 1 -  $r = 0,81$ ;  $p = 0,001$ ), что в свою очередь приводит к активации звездчатых клеток с последующей продукцией ими экстрацеллюлярного матрикса с преобладанием коллагена, приводит к замене функциональной паренхимы железы на фиброзную ткань ( $r = 0,79$ ;  $p = 0,03$ ).

Четвертый фактор - оксидативный стресс: различные ксенобиотики (Са -  $r = 0,73$ ;  $p = 0,028$ ) при их метаболизме вызывают оксидативный стресс в ткани ПЖ (МДА -  $r = 0,79$ ;  $p = 0,003$ ), что приводит к повреждению клеток и органа ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,007$ ), особенно при нарушении питания ( $r = 0,72$ ;  $p = 0,001$ ). Повышение уровня продуктов ПОЛ (МДА -  $r = 0,62$ ;  $p = 0,04$ ) крови («оксидативный стресс») ведет к воспалению и повреждению ткани ПЖ и в конечном итоге - к фиброзу ПЖ.

В развитии различных форм ХП имеют значение те же факторы: токсико-метаболический, билиарный, иммунный, оксидативный стресс, но существуют различия.

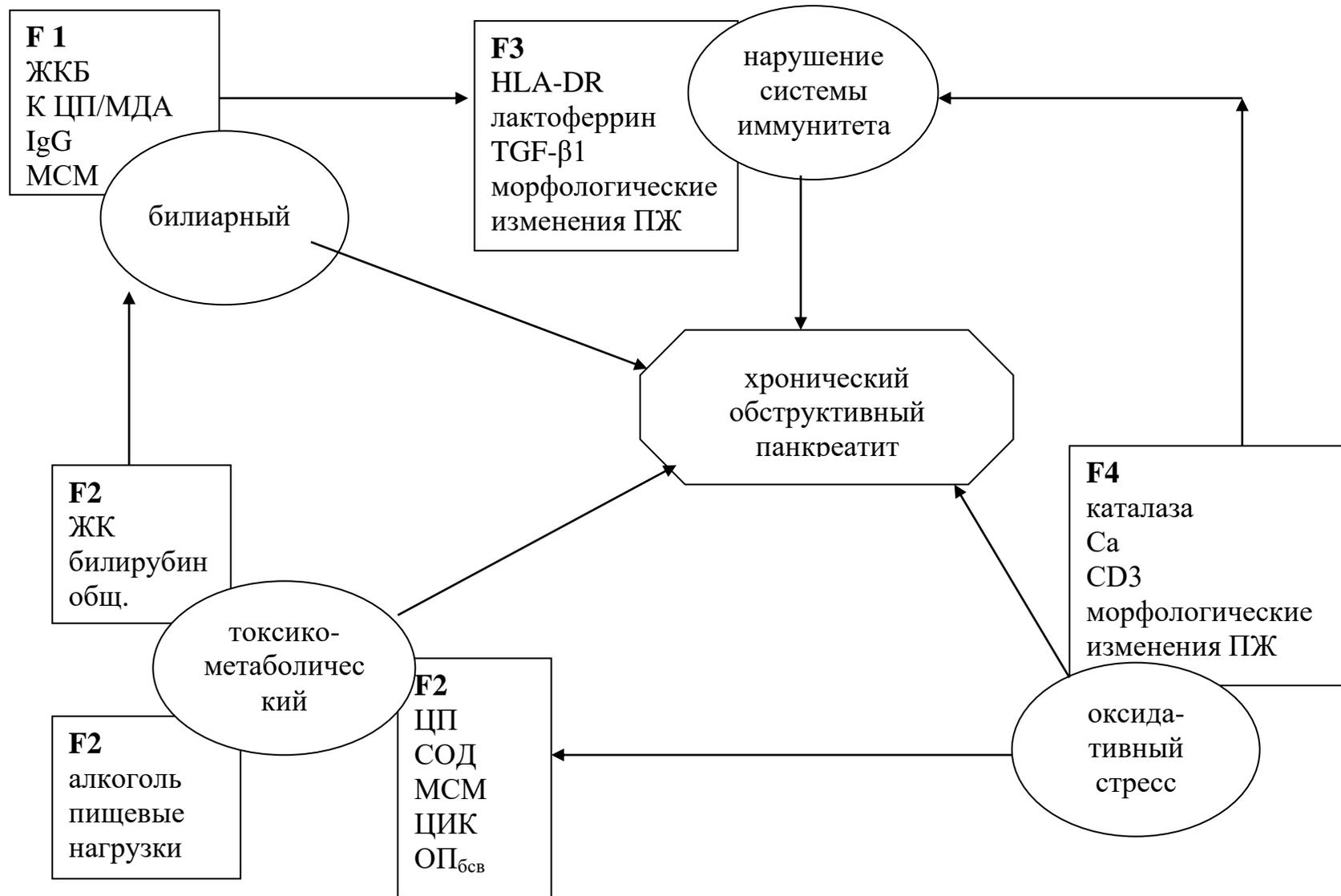


Схема 7.1. Патогенез обструктивного хронического панкреатита

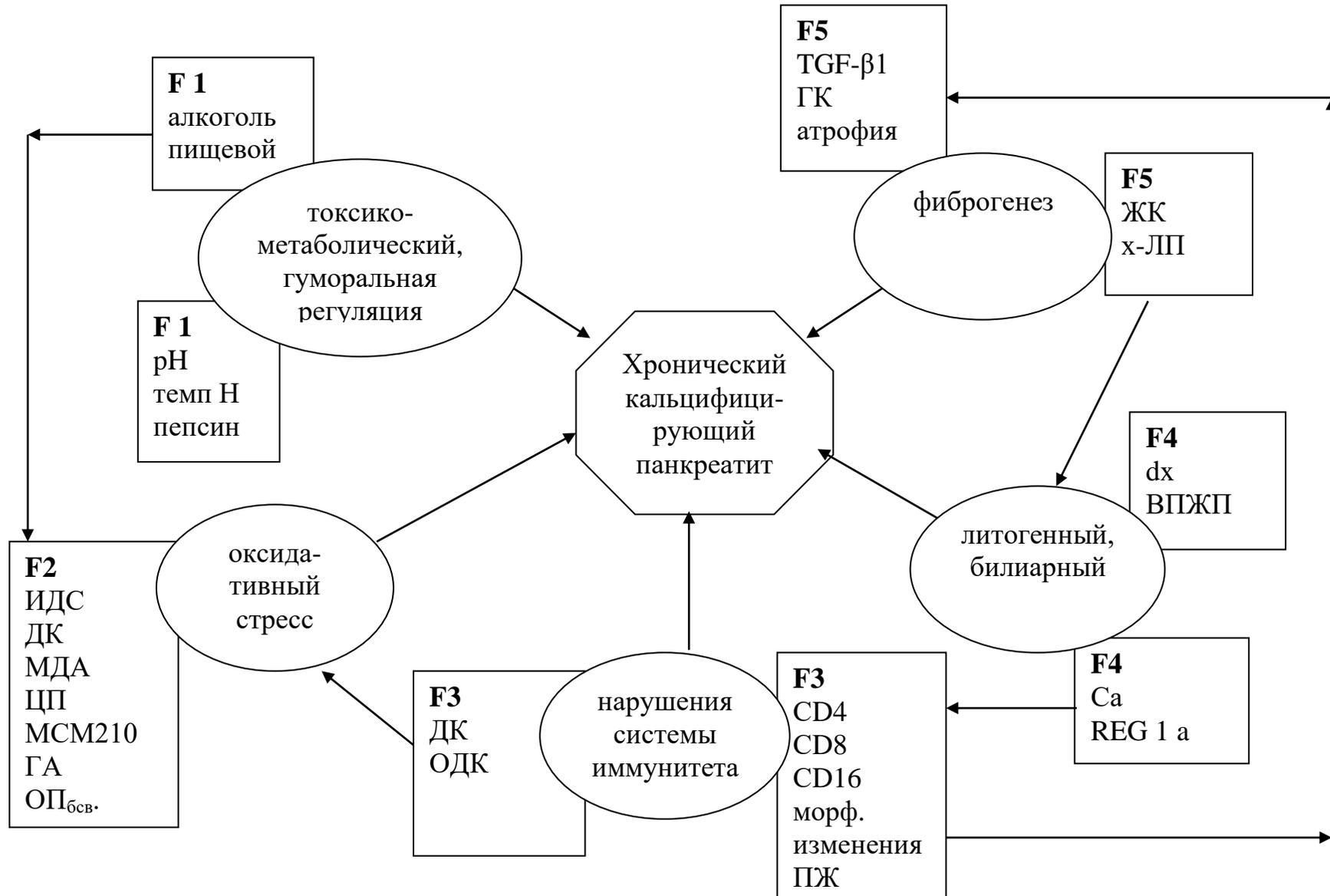


Схема 7.2. Патогенез кальцифицирующего хронического панкреатита

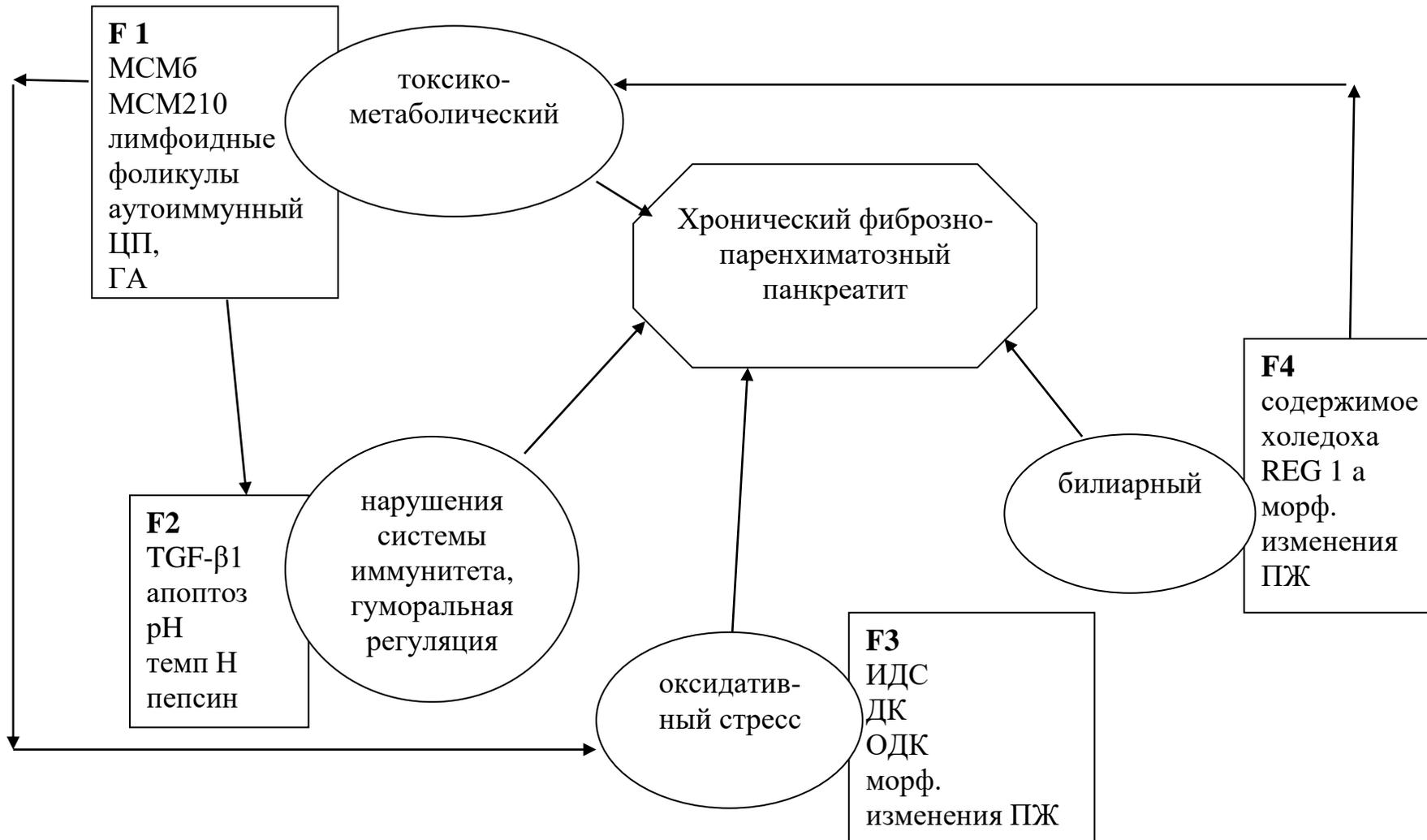


Схема 7.3. Патогенез фиброзно-паренхиматозного хронического панкреатита

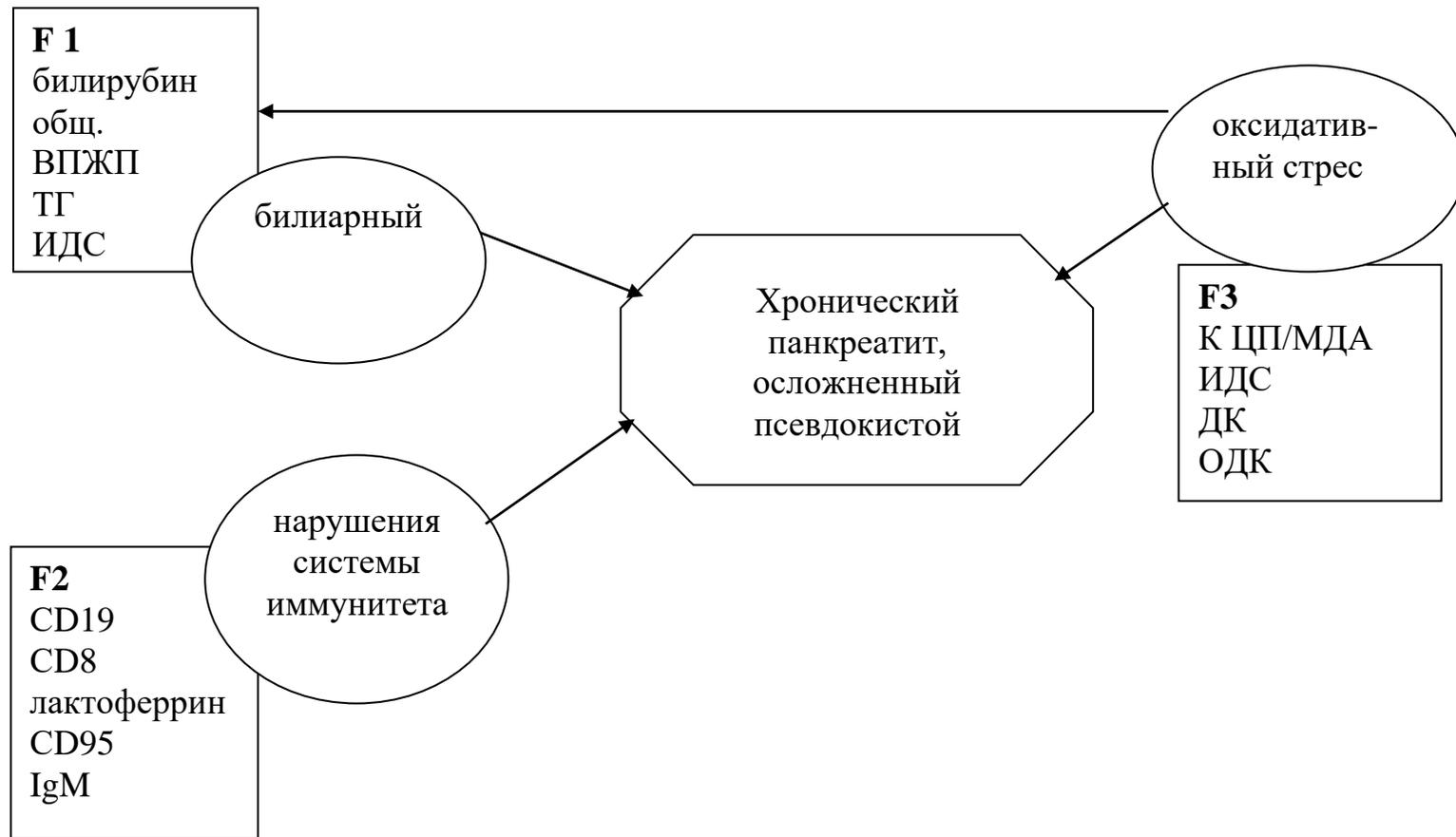


Схема 7.4. Патогенез хронического панкреатита, осложненного псевдокистой

У больных II группы (кальцифицирующий панкреатит) обнаружено наибольшее количество факторов - 5 (схема 7.2), что подтверждает полученные на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования данные о том, что наиболее неблагоприятной по течению и прогнозу является кальцифицирующая форма ХП. Пять факторов объясняют около 58,4% общей дисперсии.

На первое место по значимости выходит токсико-метаболический фактор, который дополнительно включает еще и нарушение гуморальных механизмов регуляции деятельности ПЖ. В совокупности со вторым фактором (оксидативный стресс) и третьим (нарушение иммунной системы) и нарушениями билиарной системы (четвертый фактор) эти изменения приводят к активации камнеобразования (Ca, REG-1 $\alpha$ ). На фоне нарастания явлений холестаза и метаболических нарушений усиливаются процессы фиброзирования паренхимы ПЖ (пятый фактор).

У больных III группы (фиброзно-паренхиматозная форма ХП), аналогично первой группе, выявлено 4 фактора, которые объясняют 50,8% дисперсии: на первом месте определяется токсико-метаболический фактор, на втором - нарушение системы иммунитета и гуморальной регуляции деятельности ПЖ, индуцированное оксидативным стрессом (третий фактор). Все эти изменения наряду с нарушениями билиарной системы (четвертый фактор) приводят к повреждению паренхимы ПЖ. О высокой вероятности камнеобразования свидетельствует REG-1 $\alpha$ , который является составной четвертого фактора.

Наименьшее количество факторов установлено у больных IV группы - 3 фактора: билиарный, нарушения системы иммунитета, оксидативный стресс, объясняют 37,1% дисперсии. Это совпадает с данными о непродолжительном анамнезе заболевания у пациентов этой группы и развитии псевдокист после перенесенного острого панкреатита.

На основании проведенных исследований и данных факторного анализа усовершенствованы диагностический и лечебный алгоритмы для больных ХП.

Диагностический алгоритм (схема 7.5):

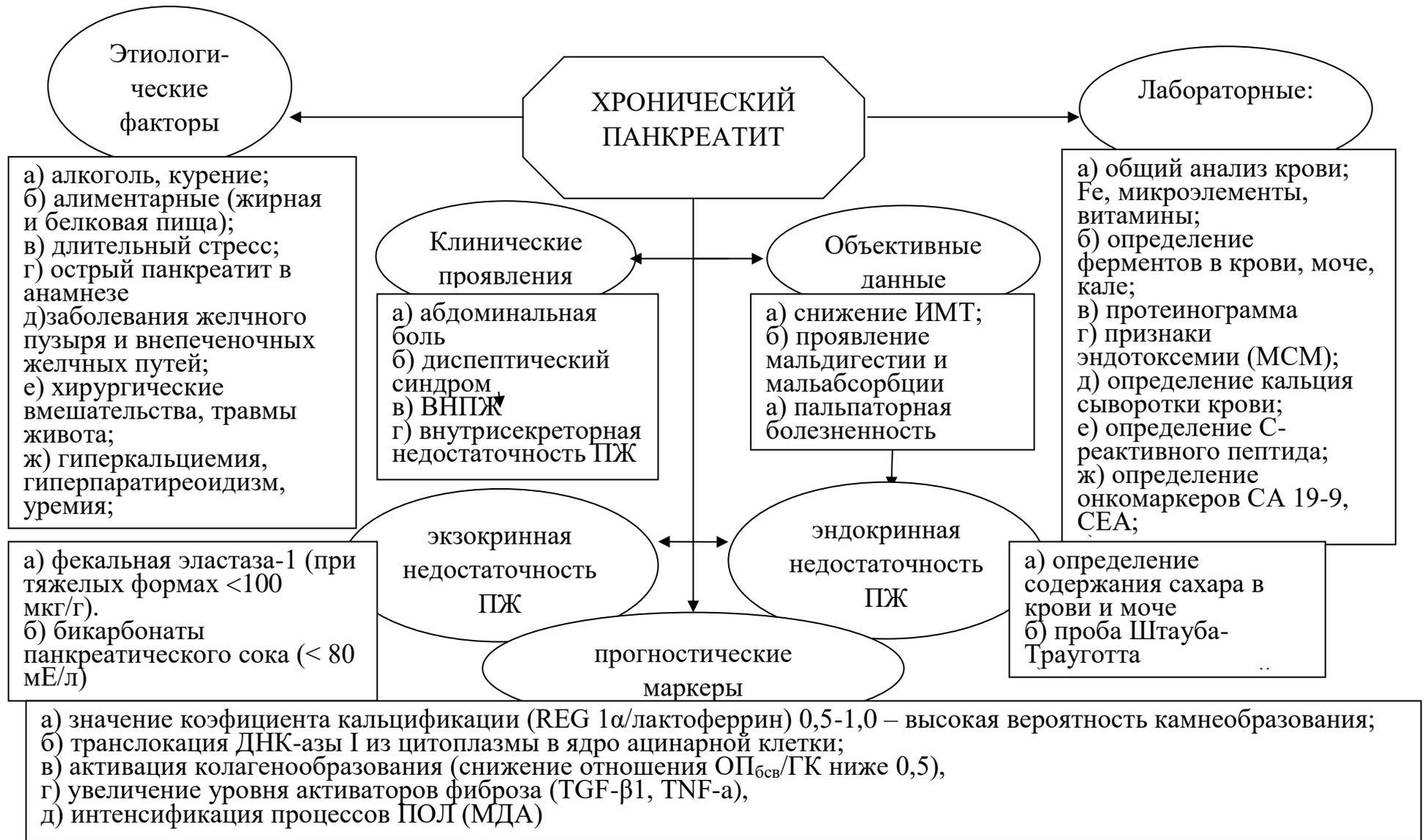


Схема 7.5 Алгоритм диагностики клиничко-морфологических форм хронического панкреатита

1) Основные этиологические факторы, способствующие развитию осложнений ХП:

- а) злоупотребление алкоголем, курение;
- б) алиментарные причины (злоупотребление жирной и белковой пищей)
- в) длительные стрессовые ситуации;
- г) заболевания желчного пузыря и внепеченочных желчных путей (калькулезный холецистит, холедохолитиаз, стеноз БДС)
- д) хирургические вмешательства на ПЖ и прилегающих органах, травма живота с повреждением железы;
- е) гиперкальциемия, гиперпаратиреозидизм, уремия;
- ж) идиопатические (неопределенные) причины.

2) История заболевания:

- а) в анамнезе было острое начало заболевания;
- б) наличие провоцирующих факторов абдоминальной боли (алкоголь, злоупотребление белковой и жирной пищи, длительные стрессовые ситуации);
- в) наличие сопутствующих заболеваний, способствующих развитию ХП (патология желчного пузыря и внепеченочных протоков).

3) Клинические проявления ХП:

- а) ведущий симптом - боль (в эпигастрии, параумбиликальная зона, левое подреберье), нарастает после приема пищи, физических нагрузок; приступообразная или ноющая; длительность приступа от часа до нескольких суток; вынужденное положение больного и иррадиация боли в спину;
- б) диспептический синдром: изжога; тошнота, рвота (возможна) метеоризм снижение аппетита, склонность к запору или неустойчивый стул;

в) сахарный диабет, редко кетоацидоз,

4) Объективные данные при тяжелом ХП:

- а) снижение индекса массы тела
- б) осмотр брюшной стенки: живот симметричный / несимметричный, раздутый / не вздут; брюшная стенка отстает / не отстает в акте дыхания;

в) проявления мальабсорбции (вздутие кишечника, отеки, трофические нарушения кожи, ногтей, зрения, бледность слизистых оболочек и кожных покровов, переломы костей);

г) проявления мальдигестии.

5) Пальпаторно: болезненность в эпигастрии и левом подреберье; в панкреатической точке Дежардена; в холедохопанкреатической зоне Шоффара; в зоне М. Губергрица-Скульского; в левом реберно-подвздошном углу (симптом Мейо-Робсона) в области левого подреберья (симптом Гротта), возможна пальпация увеличенных размеров и уплотненной ПЖ, полостных образований (с четкими границами, округлой или овоидной формы, с гладкой поверхностью, может быть плотной, бугристой, перкуторно - наличие тупости, с зоной тимпанита вокруг).

б) Лабораторные исследования:

а) общий анализ крови (лейкоцитоз, повышение СОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лимфоцитоз, эозинофилия при средне- и тяжелых формах) низкий уровень железа, минеральных веществ, витаминов К, Е, D у больных с синдромом мальабсорбции;

б) определение ферментов ПЖ в крови: амилазы, липазы, трипсина (возможна гиперاميлаземия, чаще гипертрипсинемия с гиперлипаземией)

в) протеинограмма (гипопротеинемия, повышение уровня  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулиновых фракций при тяжелых и среднетяжелых формах)

г) интенсификация процессов ПОЛ в сыворотке крови (повышение содержания МДА в сыворотке крови)

д) признаки эндотоксемии (увеличение уровня МСМ)

е) рост маркеров синтеза коллагена (увеличение ОП<sub>бсв</sub> и ГК)

ж) определение кальция сыворотки крови

з) определение С-реактивного пептида, как маркера воспаления;

и) определение онкомаркеров в сыворотке крови: СА 19-9, СЕА;

к) определение амилазы в моче (возможна гиперамилазурия)

л) копрограмма (полифекалия, стул жирный, серого цвета, вязкий, с резким гнилостным запахом, креаторея, стеаторея, лиентерея).

8) Определение уровня цитокинов в сыворотке крови: повышение уровня TGF- $\beta$ 1 в 1,5 - 3 раза (преимущество процессов фиброзирования) повышение уровня IL-6 и TNF- $\alpha$  в 3 и 20 раз соответственно (преимущество процессов воспаления над процессами фиброзирования). Определение коэффициента кальцификации (REG 1 $\alpha$ /лактоферин): значение его 0,5-1,0 - высокая вероятность камнеобразования, выше 1,0 - низкая.

9) Функциональные исследования экзокринной недостаточности ПЖ:

а) определение фекальной эластазы-1 (при тяжелых формах уровень эластазы-1 ниже 100 мкг / г кала)

б) определение содержания бикарбонатов в панкреатического соке (снижение функции ПЖ при уровне бикарбонатов <80 МЕ / л).

10) Функциональные исследования эндокринной недостаточности ПЖ при осложненном ХП:

а) определение содержания сахара в крови и в моче, глюкозотолерантная проба Штауб-Трауготта с двойной сахарной нагрузкой;

б) определение уровня гликозилированного гемоглобина.

11) Инструментальные методы диагностики ХП:

а) особенности УЗИ: неровность контуров железы; неоднородность структуры с плотными включениями (фиброзные тельца) повышенная эхогенность; наличие кальцинатов в ткани железы (диффузно, локально, тотально) расширение и деформация ГПП с наличием локальных расширений протока; наличие конкрементов в просвете протока; жидкостные / полостные образования (локализация, размер, конфигурация, наличие капсулы и включений, количество, связь с ГПП) диаметр холедоха (локализация обтурации, стриктуры), определение показателя фиброза паренхимы ПЖ

б) особенности КТ органов брюшной полости с болюсным контрастным усилением: размеры органа, увеличение части или всего органа, редко сморщивание ПЖ; плотность ткани - повышенная, неомогенный характер, часто

с кистами или кальцификатами; контур - неровный; при увеличении головки ПЖ – расширение желчных протоков и сдавление ДПК; селезеночная вена иногда тромбирована, иногда увеличена селезенка; полостные образования (локализация, размер, конфигурация, наличие капсулы и включений, количество, связь с ГПП); кальцинаты в ткани железы; конкременты в ГПП; полостные образования; другие признаки (утолщение брюшины и почечной фасции вблизи ПЖ, атрофия ретроперитонеальной жировой клетчатки). Сочетание УЗИ с КТ достаточно эффективно при ХП, однако, если остаются сомнения, применяют ЭРХПГ в качестве более высокой диагностической информативности.

в) особенности при выполнении ЭРХПГ: участки расширения мелких панкреатических протоков по всей паренхиме ПЖ или неравномерное расширение ГПП и проксимальных протоков с полным или неполным нарушением оттока (конкременты, белковые пробки); связь ГПП с полостными панкреатическими / парапанкреатическими образованиями; стенозирование ОЖП;

г) особенности при эндоскопическом исследовании - ГДС: выявить заболевания желудка и ДПК, которые являются возможной причиной развития ХП; диагностировать патологию БДС; установить назодуоденальный зонд для энтерального питания и дуоденографии; выполнить селективный забор панкреатического сока для определения ферментов и цитологического исследования;

д) особенности при обзорной рентгенографии органов брюшной и грудной полостей: кальцинаты ПЖ; раздутые петли кишечника; экссудативный плеврит (чаще левосторонний); дисковидный ателектаз нижней доли левого легкого;

е) особенности при ангиографии: изменение размеров и конфигурации органа; участки гиперваскуляризации; признаки затрудненного оттока крови по селезеночной вене, сдавленной увеличенной ПЖ с развитием подпеченочной формы портальной гипертензии;

ж) особенности при дуоденографии: увеличение развернутости петли ДПК; вдавливания по внутреннему контуру нисходящей части ДПК, а также верхнему контуру нижней горизонтальной и восходящей ее частей; изменение рельефа

слизистой оболочки ДПК; появление над и под БДС симметричных вдавлений (симптом Фростберга); раздвоенность внутреннего контура нисходящей или верхнего контура нижней горизонтальной или восходящей частей ДПК (симптом «кулис»);

с) пункционная трепан-биопсия образований ПЖ под УЗ-контролем, результат биопсии зависит от размера образования, локализации, диаметра пункционной иглы и числа биопсий;

и) при кистах ПЖ: пункционно-аспирационная тонкоигольная биопсия под УЗ-контролем; цитологические и бактериологические исследования пунктата (аспирата);

к) при ХП, осложненном свищами: фистулография; бактериологическое и цитологическое исследование свищевых выделений.

Разработанный диагностический алгоритм при максимальной информативности полученных данных позволял оценить патофизиологические особенности функциональных и органических нарушений ПЖ у больных ХП, сократить срок пребывания в стационаре и выбрать патогенетически обоснованный метод лечения.

После проведенных диагностических методов определена группа больных, подлежащих оперативному лечению. Большинство пациентов нуждаются в хирургическом лечении тогда, когда другие терапевтические и эндоскопические процедуры не в состоянии облегчить боль в животе. Хирургические методы также применяются при стриктурах, кровотечениях и подозрении на неоплазию ПЖ. Показаниями к хирургическому лечению были: постоянный и интермиттирующий болевой синдром вследствие обструкции на различных уровнях протоковой системы ПЖ, развитие осложнений, которые не могут быть устранены консервативными методами.

При обструктивном ХП лечения больных направлено на устранение причины обструкции, что достигается только хирургическими методами. Нуждаются в лечении в хирургическом отделении также пациенты с ХП, осложненным образованием псевдокисты, которым на первом этапе лечения

проводилась гастро / дуоденостомия или чрескожная пункция псевдокисты, а дальше выполнялось оперативное вмешательство.

Терапевтической стратегией при ХП были комплексность с учетом патогенетических особенностей развития заболевания. Терапевтическая тактика у таких пациентов предусматривала совокупность средств и основных принципов, направленных на достижение главной цели - прекращения или замедления прогрессирования ХП, улучшения состояния больных, достижения ремиссии и ее удлинения. При этом в комплексной терапии применяли методы, которые непосредственно влияют на регуляторные системы, способствуя торможению фиброзных процессов.

Базисное лечение ХП проводилось в соответствии со стандартами [75]. Лечебный комплекс разработан для решения нескольких задач: исключения провоцирующих факторов (алкоголь, лекарства, обструкция); облегчения боли; коррекция экзо- и эндокринной недостаточности; лечение сопутствующих расстройств. В зависимости от степени выраженности болевого абдоминального синдрома, использовалось поэтапное лечение ХП, включающее следующие составляющие: диета, дробное питание, жиры менее 60 г / сутки; панкреатические ферменты (по 25-40 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 10 тыс. ед. липазы - на промежуточный), H<sub>2</sub>-блокаторы рецепторов гистамина или ингибиторы протонной помпы; ненаркотические анальгетики (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, пироксикам), октреотид (сандостатин); эндоскопическое дренирование; наркотические анальгетики (буторфанол, антаксон, фортал, трамадол, седальгин-нео); блокада солнечного сплетения; при неэффективности - хирургическое вмешательство. С целью коррекции питательной недостаточности назначали среднецепочечные триглицериды (трисорбон) и жирорастворимые витамины А, D, Е, К.

Терапевтические подходы к лечению ХП на его ранних стадиях следует искать в механизмах прерывания на молекулярно-клеточном уровне активации фибробластов и их трансформации в миофибробласты, а также поступательного накопления во внеклеточном матриксе коллагенов, экспрессия которых

свидетельствует о формировании необратимых склеротических изменений железы. Поэтому, для нормализации уровня провоспалительных и профиброзных цитокинов и коррекции состояния системы иммунитета применяли аутоцитокинотерапию в виде 3-сеансного подкожного введения аутоцитоклинов, образованных моноклеарными клетками периферической крови больного, которые получены каскадной стимуляцией. Курс аутоцитокинотерапии назначали на 14-16 день пребывания больного в клинике (в подострый период заболевания), сеансы проводили с интервалами 3-5 дней, доза аутоцитоклинов - 100 мкг / мл.

Для ограничения оксидативного стресса и снижения уровня продуктов перекисного окисления липидов, улучшения состояния системы антиоксидантной защиты и нормализации метаболизма коллагена больным хроническим панкреатитом назначали глутаргин по 3 таблетки (0,75 г) три раза в сутки 15-21 дней.

Для купирования хронического болевого синдрома применяли вихревое импульсное магнитное поле (ВИМП) на проекцию ПЖ и БАТ по 5-15 минут курсом 10-15 сеансов. ВИМП активизирует защитные механизмы организма за счет улучшения микроциркуляции, нормализации реологических свойств крови, биохимических показателей и системы иммунитета, скорости передачи нервных импульсов. ВИМП применяли через 8-10 дней от начала лечения (в период затухающего обострения). Продолжительность лечения 3-4 недели до полной нормализации клинических данных, снижения уровня показателей воспаления, исчезновения нейтрального жира, крахмала и мышечных волокон в кале.

## 7.2. Применение малоинвазивных технологий лечения больных осложненным хроническим панкреатитом

На сегодняшний день широко внедрены в лечение заболеваний ПЖ методы малоинвазивной хирургии.

У больных ХП, осложненным псевдокистой применяли миниинвазивные вмешательства, выполненные в 5,5% случаев - ЭПСТ, стентирование ГПП с

последующим чрескожным дренированием кист головки ПЖ, которые сдавливали супрадуоденальную часть холедоха, что сопровождалось механической желтухой. Пользовались пластиковыми стентами CLSO-SF-10-5 с боковым фиксатором (фирма Cook, США).

При нарушении оттока панкреатического сока на уровне сфинктера Одди с расширением ГПП до 4 мм в 10,9% случаев осуществлялась изолированная ЭПСТ, которая в 5,5% случаев была дополнена вирсунготомией. Восстановление адекватного оттока панкреатического сока в ДПК способствовало купированию болевого синдрома.

При псевдокистах больших размеров, что сопровождалось деформацией желудочной или дуоденальной стенок, или при соединении полости кисты с ГПП рассматривали 2 эндоскопических подхода: эндоскопическое трансмуральное дренирование и транспапилярное дренирования.

Трансмуральное дренирование применено в 12,7% случаях (7 больных). В 4 случаях дренирование осуществлялось через ДПК, в 3 - через желудок. Под контролем УЗИ через ДПК или желудок выполняли пункцию кисты с максимальной аспирацией ее содержимого, дальше по Сельдингеру проводили катетер Фогарти с раздуванием гидробаллона. После 5-7 суток, когда возникало склеивания между желудком и кистой, катетер удаляли под контролем гастроскопа и в отверстие проводили разного диаметра гидробаллоны, с помощью которых расширяли созданное соустье до 20 мм.

При связи псевдокисты с ГПП ПЖ одним из вариантов внутреннего эндоскопического дренирования является транспапилярное дренирование, 2 больным (3,6%) применялась комбинированная техника с рентгенконтрастированием ГПП и кисты через катетер с последующим проколом стенки кисты и проведением стента, проксимальная часть которого выходила в просвет ДПК. Стент находился в кисте на протяжении 7-10 суток.

### 7.3. Эффективность аутоцитокинов, глутаргина и ВИМП в лечении больных хроническим панкреатитом

Результаты лечения больных ХП изучены в сроки от 6 до 12 месяцев. Проведен анализ лечения 34 больных основной группы и 25 больных группы сравнения. Пациентам проводили общеклиническое и сонографическое обследование, оценивали биохимические, иммунологические показатели. При оценке состояния больного учитывались также динамика массы тела, режим питания, отношение к алкоголю.

Оценка клинико-лабораторных показателей позволила распределить результаты лечения больных:

1) хорошие - высокая степень эффективности лечения, характеризуется тем, что у пациентов отсутствуют какие-либо симптомы, связанные с патологией ПЖ:

- улучшение общего состояния больного;
- исчезновение болевого синдрома;
- нормализация уровня лабораторных показателей;
- повышение массы тела > 8кг

2) удовлетворительные - средняя степень эффективности лечения, характеризуется наличием слабо выраженных симптомов, которые поддаются консервативному лечению, не требуют проведения инвазивных методов диагностики и лечения:

- улучшение общего состояния больного;
- эпизодическое повышение показателей ферментативной функции;
- редкая, слабой интенсивности боль в проекции ПЖ;
- незначительное повышение массы тела (2-3 кг)

3) плохие - низкая степень эффективности лечения (требуют проведения инвазивных методов диагностики и лечения):

- незначительное улучшение состояния больного;
- стойкий болевой синдром
- прогрессирование экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ;

- явления портальной гипертензии.

После лечения в основной группе хорошие результаты получены у 25 больных (73,5%), удовлетворительные - у 7 (20,6%), плохие результаты - у 2 больных (5,8%). В группе сравнения результаты лечения достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались от основной группы в сторону ухудшения. Так, хорошие результаты имели место у 12 больных (48,0%), удовлетворительные - у 7 больных (28,0%), плохие результаты, свидетельствующие о низкой степени эффективности лечения, отмечены у 6 больных (24,0%) (рис. 7.1).

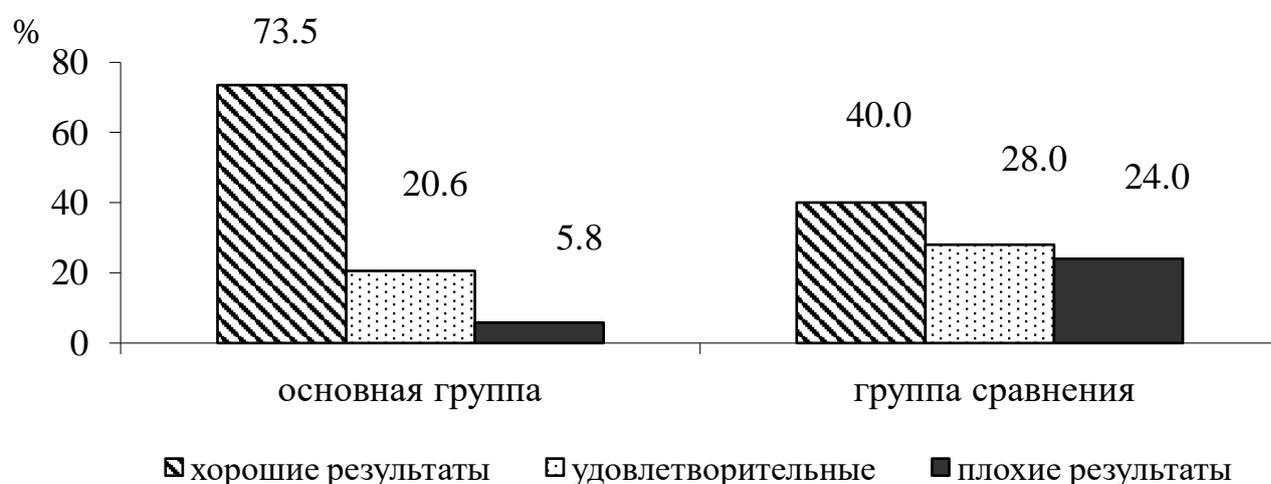


Рисунок 7.1 – Характеристика эффективности лечения в группах

Итак, хорошие и удовлетворительные результаты в основной группе больных составили 94,1% и в 1,2 раза были выше группы сравнения. Плохие результаты в группе сравнения превышали этот показатель в основной группе в 4,1 раза. Под влиянием лечения у большинства пациентов основной группы наблюдалась положительная динамика клинической картины. Так, у больных основной группы болевой синдром исчезал в среднем на 4-6 дней раньше, чем в контрольной группе. Диспептический синдром у больных основной группы уменьшился в среднем через 8 дней, в контрольной группе - через 10-12 дней. Через 11-13 дней от начала лечения (основная группа) и 17-19 дней (контрольная группа) нормализовалась частота стула. Хороший клинический результат лечения способствовал улучшению показателей иммунной системы, биохимических показателей и качества жизни больных.

Анализ динамики изменений иммунных показателей в изученных группах больных после проведенного лечения показал положительные изменения уровня цитокинов, ответственных за активацию звездчатых клеток ПЖ, регуляцию фиброобразования и камнеобразования (табл. 7.1).

Таблица 7.1 – Изменения уровня показателей пусковых механизмов патологии при хроническом панкреатите у обследованных больных после лечения

| Показатель                          | До лечения<br>(n=12) | После лечения<br>(n=12) | Норма        |
|-------------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------|
| IL -10, пг/мл                       | 30,57±1,47           | 29,36±0,87              | 28,6±1,83    |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл               | 302,43±117,64        | 177,89±110,51           | 2,20±0,81    |
| лактоферин, нг/мл                   | 17458,35±846,91      | 7167,68±1599,15**       | 653,57±11,89 |
| литостатин (REG-1 $\alpha$ , пг/мл) | 2143,17±87,29        | 1179,83±99,51**         | 185,0±23,0   |
| TGF- $\beta$ 1, нг/мл               | 39,34±8,05           | 22,12±3,37*             | 3,46±0,07    |
| эластаза стула мкг/г                | 156,5±12,73          | 198,6±11,39*            | 200          |

Примечание. \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$  - достоверность различий до и после лечения

Так, при анализе этих показателей у больных через год после лечения установлено, что у пациентов наблюдается достоверное снижение содержания лактоферрина в сыворотке крови с (17458,35±846,91) нг / мл до (7167,68±1599,15) нг / мл ( $p < 0,001$ ); литостатина (REG-1 $\alpha$ ) - с (2143,17±87,29) пг / мл до (1179,83±99,51) пг / мл ( $p < 0,001$ ); активатора фиброза TGF- $\beta$ 1 - с (39,34±8,05) нг / мл до (22,12±3,37) нг / мл ( $p < 0,05$ ). Уровень эластазы кала, показателя ВППЖ, достоверно повысился ( $p < 0,05$ ) и у 75% пациентов был в пределах нормы. Эти изменения происходили на фоне улучшения всех звеньев иммунитета у больных основной группы: гуморального, клеточного, регуляторного (табл. 7.2)

Таблица 7.2 – Показатели иммунного статуса у больных после лечения

| Показатель                    | Группа контроля<br>(n=20) | I группа (n=34) |               | II группа (n=25) |               |
|-------------------------------|---------------------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
|                               |                           | до лечения      | после лечения | до лечения       | после лечения |
| 1                             | 2                         | 3               | 4             | 5                | 6             |
| лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л | 5,35±0,21                 | 6,98±0,68*      | 5,89±0,39     | 6,87±0,72*       | 6,63±0,81     |
| лимфоциты, %                  | 28,71±0,81                | 33,73±1,73*     | 29,58±2,65    | 34,2±1,76*       | 34,7±2,03*    |
| лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л | 1,61±0,07                 | 2,32±0,29*      | 2,17±0,22*    | 2,34±0,31*       | 2,19±0,27*    |
| CD3+, %                       | 50,88±0,68                | 41,07±1,46**    | 49,25±1,51+   | 40,84±1,51**     | 39,87±1,74**  |
| CD3+, 10 <sup>9</sup> /л      | 0,76±0,04                 | 0,95±0,08*      | 0,84±0,09     | 0,96±0,09*       | 0,87±0,08     |
| CD19+, %                      | 14,78±0,48                | 21,34±1,64*     | 15,67±1,70+   | 21,09±1,72*      | 16,3±1,49+    |
| CD19+, 10 <sup>9</sup> /л     | 0,25±0,01                 | 0,36±0,04*      | 0,33±0,05     | 0,39±0,03**      | 0,34±0,06     |
| CD4+, %                       | 38,71±0,52                | 28,38±1,73**    | 36,08±0,87+   | 29,14±1,81**     | 27,3±1,07#    |
| CD4+, 10 <sup>9</sup> /л      | 0,53±0,03                 | 0,53±0,09       | 0,52±0,05     | 0,54±0,09        | 0,56±0,08     |
| CD8+, %                       | 18,39±0,57                | 26,46±1,75**    | 18,05±1,32+   | 27,07±1,64**     | 24,94±1,72**  |
| CD8+, 10 <sup>9</sup> /л      | 0,30±0,02                 | 0,42±0,06       | 0,32±0,08     | 0,43±0,07        | 0,39±0,08     |
| CD16+, %                      | 19,07±0,90                | 19,08±1,81      | 18,83±1,33    | 19,11±1,76       | 21,42±1,36    |
| CD16+, 10 <sup>9</sup> /л     | 0,31±0,02                 | 0,43±0,07       | 0,35±0,08     | 0,44±0,07        | 0,41±0,08     |

Продолж. табл. 7.2

| 1                         | 2          | 3           | 4          | 5           | 6           |
|---------------------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| CD95+, %                  | 17,24±0,57 | 15,08±0,83* | 16,94±0,67 | 14,97±0,93* | 15,01±0,97  |
| CD95+, 10 <sup>9</sup> /л | 0,24±0,02  | 0,27±0,03   | 0,24±0,04  | 0,28±0,04   | 0,27±0,03   |
| T/B                       | 2,78±0,15  | 2,75±0,18   | 2,77±0,28  | 2,67±0,23   | 2,48±0,94   |
| CD4+/CD8+                 | 1,97±0,07  | 1,56±0,12*  | 1,89±0,23  | 1,54±0,21   | 1,52±0,87   |
| ЦИК, ед.опт.плот.         | 3,42±0,23  | 6,94±0,28#  | 2,99±0,31+ | 6,76±0,3#1  | 4,02±1,08+  |
| НСТ                       | 12,03±0,74 | 19,82±3,26* | 12,56±2,35 | 20,01±2,94* | 16,27±1,56* |
| ЦПА                       | 0,20±0,01  | 0,34±0,08   | 0,18±0,05  | 0,36±0,09   | 0,29±0,09   |

Примечания:

1. \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , # -  $p < 0,001$  - достоверность различий по сравнению с контролем;
2. + -  $p < 0,05$  - достоверность различий до и после лечения

Результаты анализа показали, что после лечения абсолютное число Т-клеток у 100,0% больных основной группы нормализовалось ( $p < 0,05$ ). Достоверно повысилось относительное количество Т-хелперов ( $p < 0,05$ ). Отмечено достоверное снижение относительного количества Т-супрессоров ( $p < 0,05$ ) до уровня контрольной группы. Вышеупомянутые изменения привели к восстановлению иммунорегуляторного индекса  $CD4 + / CD8 +$ , который после лечения не отличался от группы контроля ( $p > 0,05$ ). В 41,6% случаев повышенный уровень В-клеток после лечения в основной группе снизился ( $p < 0,05$ ), что привело к нормализации этого показателя во всей группе. В основной группе больных после лечения отмечена нормализация НСТ и ЦИК ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о нормализации функциональной активности нейтрофилов и фагоцитарного звена иммунитета. В группе сравнения не отмечали таких позитивных изменений всех звеньев иммунитета (гуморального, клеточного, регуляторного), как у больных основной группы. Отмечена нормализация относительного количества В-клеток ( $CD19 +$ ) и уровня ЦИК ( $p < 0,05$ ). Другие показатели достоверно после лечения не изменились, а главное - не отмечено положительных изменений в восстановлении иммунорегуляции.

О положительном эффекте лечения свидетельствуют также изменения биохимических показателей сыворотки крови у больных. При анализе их после лечения оценивали процессы фиброза, холестаза, липидного обмена, эндотоксемии, анализировали содержание Са и Си (табл. 7.3). Показатель развития эндотоксемии (МСМ), который был достоверно повышен у больных обеих групп, после лечения снизился в 1,54 раза ( $493,18 \pm 30,87$ ) мг / л в I группе ( $p < 0,001$ ) и существенно не изменился во II группе.

Содержание общих липидов и ХС после лечения осталось почти на том же уровне. Это указывает на нарушение расщепления липидов и их последующего всасывания в кишечнике по панкреатогенному типу.

Общее количество ТГ и  $\beta$ -ЛП у больных после лечения существенно не отличалась от контроля.

Таблица 7.3 – Биохимические показатели сыворотки крови обследованных больных после лечения ( $M \pm m$ )

| Показатель                   | Группа контроля<br>(n=20) | I группа (n=34) |                 | II группа (n=25) |               |
|------------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|------------------|---------------|
|                              |                           | до лечения      | после лечения   | до лечения       | после лечения |
| липиды, г/л                  | 6,00±0,70                 | 3,55±0,15***    | 3,5±0,26***     | 3,61±0,16***     | 3,69±0,001*** |
| X, ммоль/л                   | 5,20±0,60                 | 4,76±0,21       | 5,01±0,34       | 4,63±0,19        | 4,41±0,76     |
| β-ЛП, од.                    | 45,00±2,25                | 47,20±2,81      | 44,85±4,02*     | 46,14±2,47       | 48,33±7,69    |
| X-ЛП, од/мл                  | 2,75±0,28                 | 4,56±0,38***    | 4,5±0,67        | 4,81±0,93*       | 3,5±0,87      |
| ТГ, ммоль/л                  | 1,16±0,06                 | 1,33±0,09       | 1,18±0,14       | 1,29±0,14        | 1,30±0,17     |
| ЖК, ммоль/л                  | 0,144±0,027               | 0,194±0,007     | 0,19±0,01       | 0,195±0,008      | 0,16±0,03     |
| ГГТП, мккат/л                | 0,82±0,025                | 1,20±0,27       | 1,15±0,60       | 1,45±0,36        | 1,40±0,7      |
| Су, мкмоль/л                 | 17,70±0,57                | 24,73±0,93***   | 24,21±1,09***   | 24,96±1,02***    | 23,34±3,33    |
| ОП <sub>бсв</sub> , мкмоль/л | 136,04±4,30               | 184,97±7,84***  | 159,74±6,51**   | 189,41±7,39***   | 196,6±29,4*   |
| ГА, ммоль/л                  | 5,61±0,22                 | 6,73±0,24***    | 6,63±0,42*      | 6,94±0,29***     | 7,63±1,07     |
| МСМ, мг/л                    | 445,60±18,20              | 760,44±46,31*** | 493,18±30,87●●● | 617,47±35,15***  | 643,75±129,15 |
| Са ммоль/л                   | 2,50±0,09                 | 2,17±0,04***    | 2,11±0,12       | 2,23±0,06*       | 2,19±0,12*    |

Примечания:

- \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  – достоверность различий с группой контроля;
- -  $p < 0,05$  - достоверность различий до и после лечения.

После лечения наблюдалось снижение ОП<sub>бсв</sub> у больных I группы в 1,15 раза ( $159,74 \pm 6,51$ ) мкмоль / л ( $p < 0,01$ ) и ГА до ( $6,63 \pm 0,42$ ) ммоль / л ( $p < 0,05$ ) при отсутствии существенных изменений этих показателей у больных II группы при сравнении периода до- и после лечения. Явления холестаза подтверждались повышением у больных обеих групп Х-ЛП в 1,63 и 1,3 раза соответственно, при существенно неизменном содержании ЖК. Активность ГГТП у больных обеих групп до лечения имела тенденцию к повышению, а в отдаленном периоде после лечения наблюдалось постепенное снижение активности данного фермента ( $p > 0,05$ ).

Анализ изменений показателей системы ПОЛ-АОЗ у пациентов обеих групп до- и после лечения (табл. 7.4) обнаружил, что у больных I группы после лечения произошло существенное снижение концентрации субстратов ПОЛ в  $\alpha$ -фазе, по сравнению с периодом до лечения ( $p < 0,05$ ). ОДК в гептановой фракции в обеих группах пациентов после лечения обнаружены не были, в отличие от групп больных до лечения. Характерно было отсутствие ШО в обеих фазах. Наблюдалась тенденция к снижению концентрации продуктов ПОЛ-МДА - в обеих группах пациентов после лечения, по сравнению с аналогичными группами до лечения.

При рассмотрении системы АОЗ после лечения в I группе пациентов активность СОД была снижена ( $p < 0,05$ ), а во II группе - на 53,0% повышена, в отличие от таких же групп до лечения, при этом в I группе активность КА достигла границ физиологической нормы, а во II группе - выросла на 32,2%.

При анализе ферментативной активности ПЖ, в группах больных после лечения было выявлено достоверное снижение активности  $\alpha$ -амилазы в I группе ( $p < 0,05$ ), во II группе активность данного фермента также имела тенденцию к снижению (табл. 7.5). Активность липазы и трипсина снизилась в обеих группах пациентов. У больных II группы в 1,4 раза уменьшилась активность фосфолипазы А.

Таблица 7.4 – Динамика изменений показателей системы ПОЛ-АОЗ у пациентов I и II групп (M ± m)

| Показатель         | Фа-<br>зы | Группа контро-<br>ля (n=20) | I группа (n=34) |                | II группа (n=25) |                |
|--------------------|-----------|-----------------------------|-----------------|----------------|------------------|----------------|
|                    |           |                             | до лечения      | после лечения  | до лечения       | после лечения  |
| ИДС, в.ед./мл      | α         | 0,99±0,04                   | 1,10±0,04*      | 0,89±0,08•     | 0,99±0,06        | 0,97±0,03      |
|                    | β         | 3,12±0,12                   | 3,22±0,10       | 3,59±0,38      | 3,06±0,08        | 3,22±0,14      |
| ДК, в.ед./мл       | α         | 0,67±0,03                   | 0,71±0,03       | 0,6±0,09       | 0,65±0,04        | 0,68±0,05      |
|                    | β         | 1,53±0,08                   | 1,85±0,07**     | 1,87±0,25      | 1,65±0,07        | 1,53±0,07      |
| ОДК, в.ед./мл      | α         | 0                           | 0,06±0,01       | 0              | 0,03±0,01        | 0              |
|                    | β         | 0,80±0,03                   | 0,99±0,07*      | 0,93±0,19      | 0,73±0,05        | 0,6±0,08*      |
| ШО, в.ед./мл       | α         | 0                           | 0               | 0              | 0,01±0,01        | 0              |
|                    | β         | 0                           | 0,40±0,03       | 0              | 0,36±0,04        | 0              |
| МДА, нмоль/мл      |           | 2,07±0,13                   | 3,04±0,15***    | 3,0±0,20***    | 2,66±0,23*       | 3,0±0,20***    |
| СОД, усл.ед.       |           | 30,3±1,22                   | 32,62±2,8       | 29,35±2,98     | 21,63±3,57*•     | 29,35±2,98     |
| КА, мкМ/мин x мгНв |           | 1149,6±49,3                 | 1035,65±24,61*  | 1050,18±32,28  | 1101,8±67,94     | 1050,18±32,28  |
| ЦП, мг/мл          |           | 308,08±8,79                 | 447,37±11,18*** | 434,70±17,5*** | 455,69±22,36***  | 434,70±17,5*** |
| К/ф, ЦП/МДА        |           | 1,71±0,11                   | 1,58±0,08       | 1,58±0,09      | 1,95±0,28        | 1,58±0,09      |

Примечания:

1. α - гептановая фаза; β - изопропанольная фаза;

2. \* - p < 0,05, \*\* - p < 0,01, \*\*\* - p < 0,001 - достоверность различий в сравнении с контролем;

3. • - < 0,05 - достоверность различий до и после лечения.

Таблица 7.5 – Динамика изменений показателей ферментативной активности и содержания ГНб у больных ( $M \pm m$ )

| Показатель                             | Группа<br>контроля (n=20) | I группа (n=34) |               | II группа (n=25) |               |
|--|---------------------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
|  |                           | до лечения      | после лечения | до лечения       | после лечения |
| $\alpha$ -Амилаза, мг/с·л              | 6,10±0,37                 | 15,56±1,81***   | 8,74±2,16•    | 16,44±2,76***    | 11,90±3,97    |
| липаза, нмоль/с·л                      | 1,07±0,05                 | 1,44±0,11***    | 1,36±0,11*    | 1,38±0,08***     | 1,30±0,09*    |
| трипсин, мкМ/мл·хв                     | 2,50±0,27                 | 8,60±0,66***    | 7,08±0,88***  | 8,81±0,71***     | 7,87±1,31***  |
| ГНб, мкм фру/ч Нб                      | 5,25±0,28                 | 6,52±0,84       | 7,17±1,41     | 6,30±0,74        | 5,49±2,06     |
| фосфолипаза А, ед. Ф/л<br>А в 1мл сыв. | 0,98±0,07                 | 1,91±0,13***    | 1,82±0,30**   | 2,07±0,20***     | 1,47±0,14**   |

Примечания:

- \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  - достоверность различий до и после лечения по сравнению с контрольной группой;
- -  $p < 0,05$  - достоверность различий до и после лечения

Накопление в крови глюкозы было более характерным для больных I группы, где уровень GНв вырос с  $(6,52 \pm 0,84)$  до  $(7,17 \pm 1,41)$  мкМ фру / ч Нв, в группе II концентрация этого показателя имела тенденцию к снижению.

При анализе сонографических данных установлено, что после лечения больных I группы размеры ПЖ уменьшились за счет размеров головки ( $p < 0,002$ ), в то время, как тело и хвост практически не изменились (табл. 7.6). Диаметр ГПП достоверно не изменился и оставался умеренно расширенным. Контурсы ПЖ были в подавляющем большинстве случаев неровными и почти у половины пациентов нечеткими из-за фиброзных изменений ее, что подтверждается повышением показателя относительной плотности паренхимы ПЖ.

Таблица 7.6 – Состояние поджелудочной железы больных I группы после лечения

| Показатель               | До лечения<br>(n=34) | После лечения    |                    |
|--------------------------|----------------------|------------------|--------------------|
|                          |                      | до 6 мес. (n=23) | > 6 мес.<br>(n=11) |
| головка ПЖ, мм           | 35,97±2,07           | 28,00±1,00*      | 30,45±2,42*        |
| тело ПЖ, мм              | 17,30±0,81           | 16,08±0,79       | 15,36±1,11         |
| хвост ПЖ, мм             | 25,46±1,79           | 24,87±0,83       | 28,70±0,42         |
| ГПП, мм                  | 4,78±0,74            | 5,30±1,19        | 4,90±0,87          |
| контурсы:                |                      |                  |                    |
| ровные абс. к. (%)       | 5 (16,6)             | 2 (8,0)          | –                  |
| неровные, абс. к. (%)    | 25 (83,4)            | 23 (92,0)        | 12 (100,0)         |
| четкие, абс. к. (%)      | 17 (56,6)            | 11 (44,0)        | 5 (41,6)           |
| нечеткие, абс. к. (%)    | 13 (43,4)            | 14 (56,0)        | 7 (58,3)           |
| структурная единица, ед. | 3,66±0,15            | 3,55±0,18        | 3,46±0,19          |
| эхоплотность, ед.        | 6,31±0,67            | 5,95±0,71*       | 7,64±1,16*         |

Примечание. \*  $p < 0,05$  - достоверность различий до и после лечения.

У больных II группы после лечения размеры ПЖ практически не менялись и оставались близкими к верхней границе нормы (табл. 7.7). Контуры ПЖ неровные и четкие, что говорит о фиброзе органа и отсутствии воспалительного процесса на момент исследования.

Таблица 7.7 – Показатели состояния поджелудочной железы больных II группы в динамике лечения

| Показатель            | До лечения<br>(n=25) | После лечения       |                    |
|-----------------------|----------------------|---------------------|--------------------|
|                       |                      | до 6 мес.<br>(n=13) | > 6 мес.<br>(n=12) |
| головка ПЖ, мм        | 32,78±1,29           | 27,54±1,08          | 32,33±1,55         |
| тело ПЖ, мм           | 16,81±0,61           | 15,92±0,61          | 16,25±1,21         |
| хвост ПЖ, мм          | 25,19±0,64           | 24,77±0,62          | 24,50±1,06         |
| ГПП, мм               | 7,19±0,57            | 5,27±1,23*          | 4,38±0,87*         |
| контуры:              |                      |                     |                    |
| ровные абс. к. (%)    | 2 (7,4)              | –                   | –                  |
| неровные, абс. к. (%) | 25 (92,6)            | 13 (100,0)          | 12 (100,0)         |
| четкие, абс. к. (%)   | 15 (55,5)            | 4 (30,8)            | 9 (75,0)           |
| нечеткие, абс. к. (%) | 12 (44,5)            | 9 (69,2)            | 3 (25,0)           |
| фиброз, абс. к. (%)   | 3 (11,1)             | 8 (61,5)            | 1 (8,3)            |

Примечание. \*  $p < 0,05$  - достоверность различий до и после лечения.

Просвет ГПП достоверно уменьшился, что свидетельствовало о снижении внутрипротокового давления: (5,27 ± 1,23) мм через 3-6 месяцев после лечения и (4,38 ± 0,87) мм через 6 и более месяцев ( $p < 0,01$ ). Локальные расширения протока определялись лишь в единичных случаях и размер их достоверно уменьшился до (5,01 ± 1,20) мм через 3-6 мес и (4,56 ± 2,05) мм через 6 и более месяцев после лечения против (8,36 ± 1,7) мм до лечения ( $p < 0,001$ ).

## 7.4. Динамика показателей качества жизни больных в результате лечения

После лечения КЖ больных, которое мы изучали с применением опросника SF-36 и разработанного нами опросника, улучшилось. Показатели КЖ больных ХП после лечения представлены на рис. 7.2.

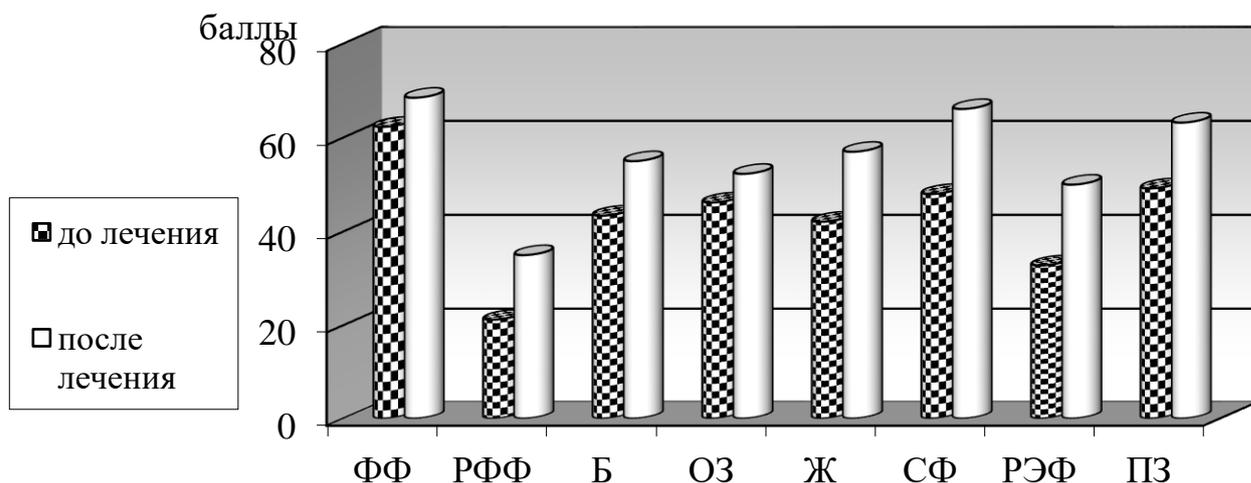


Рисунок 7.2 – Показатели качества жизни больных хроническим панкреатитом в динамике лечения

После лечения параметры КЖ существенно улучшились. Так, в результате лечения достоверно повышались показатели физического компонента здоровья - ( $52,3 \pm 6,7$ ) баллов против ( $43,2 \pm 8,4$ ) до лечения ( $p < 0,05$ ). Улучшение КЖ по физическому компоненту происходило за счет достоверного улучшения показателя общего здоровья (ОЗ): ( $52,9 \pm 3,5$ ) баллов против ( $46,2 \pm 2,1$ ) до лечения ( $p < 0,05$ ). По другим шкалам (РФФ, ФФ, Б) отмечалась тенденция к улучшению КЖ больных, но достоверных различий показателей не выявлено.

Показатель психологического компонента здоровья также достоверно повысился ( $57,5 \pm 4,9$ ) баллов против ( $43,0 \pm 3,7$ ) до лечения ( $p < 0,05$ ). Улучшение КЖ по психологическому компоненту происходило за счет достоверного улучшения показателей жизнеспособности (Ж), социального функционирования (СФ), психического здоровья (ПЗ): ( $57,0 \pm 4,0$ ) балла против ( $42,1 \pm 2,6$ ) до лечения ( $p < 0,05$ ), ( $66,1 \pm 4,5$ ) балла против ( $48,0 \pm 3,3$ ) до лечения ( $p < 0,05$ ), ( $63,2 \pm 3,5$ ) балла против ( $49,2 \pm 2,8$ ) до лечения ( $p < 0,05$ ) соответственно. По шкале

ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) отмечалась тенденция к улучшению КЖ больных, но достоверных различий показателей не выявлено.

Также мы проанализировали субъективную оценку больными уровня своего здоровья по сравнению с прошлым годом. Так, если до лечения уровень здоровья по сравнению с прошлым годом оценивался больными в среднем на  $(34,6 \pm 3,9)$  баллов, то после лечения он вырос в 2,1 раза и составил  $(74,1 \pm 5,1)$  ( $p < 0,0001$ ).

Нами был разработан и использован специфический опросник для исследования КЖ, которое обусловлено наличием именно ХП. Он содержал вопрос о влиянии заболевания на КЖ пациента в целом и вопросы о жалобах (боль в левом подреберье, опоясывающая боль, вздутие живота и др.), обусловленных наличием ХП. Также больные самостоятельно оценивали в разработанном специфическом опроснике насколько им мешают жалобы, связанные с ХП, в повседневной жизни, как эмоционально они воспринимают свою болезнь (ответы варьировали от "спокойного" отношения к "значительно эмоционально беспокоит»).

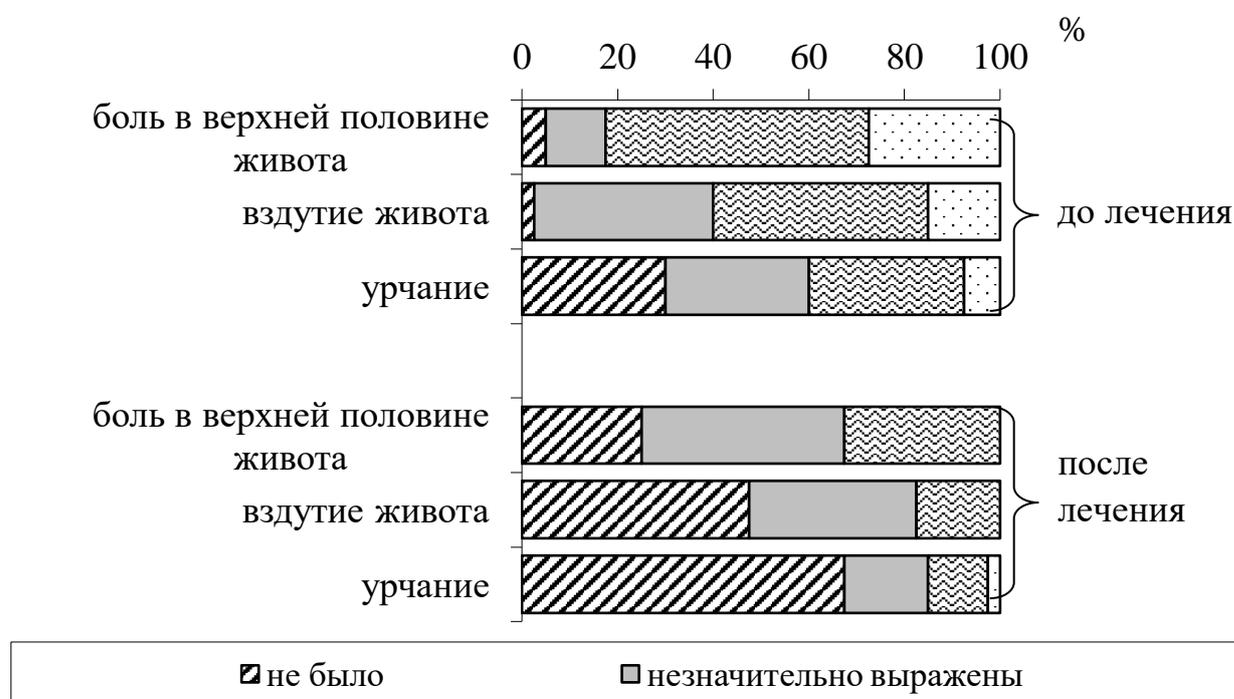


Рисунок 7.3 – Изменения частоты и выраженности жалоб больных хроническим панкреатитом в динамике лечения

Как видно из рис. 7.3, по данным опроса наблюдается положительная динамика. Так, значительно выраженная боль до лечения была у 27,5% проанкетированных больных, умеренно выраженная - 55,0%, незначительно выраженная - 12,5%. После лечения пациенты отмечали лишь умеренно выраженную боль у 32,5% больных и у 42,5% - незначительную, у остальных - боль не беспокоила. Аналогично значительно меньше стало беспокоить вздутие и урчание в животе.

Все эти факты нашли отражение и в том насколько жалобы больных ХП мешают их повседневному образу жизни и ухудшают КЖ (рис. 7.4).

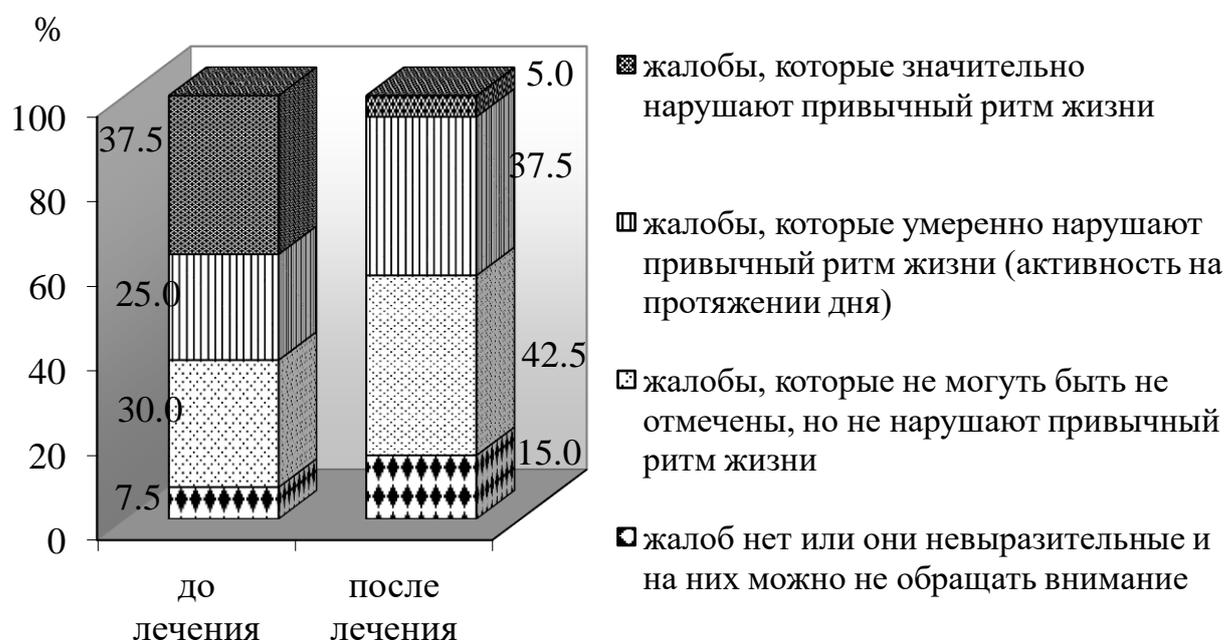


Рисунок 7.4 – Влияние течения заболевания на качество жизни больных

Как видно из рис. 7.4, после лечения только 5,0% больных отметили значительное негативное влияние заболевания на КЖ против 37,5% до начала лечения. Процент пациентов, у которых заболевание не ухудшало и незначительно ухудшало КЖ вырос - с 7,5% до 15,0% и с 30,0% до 42,5% соответственно.

Невыраженные жалобы, на которые можно не обращать внимания, отметили 32,5% проанкетированных до лечения против 52,4% после лечения.

Умеренные жалобы и проявления ХП, которые не могут быть замечены, но не нарушают привычный ритм жизни, отметили до лечения 35,0% больных ХП против 42,5% пациентов после лечения. В то же время значительные проблемы и жалобы, которые значительно нарушают активность и ритм жизни пациента в течение суток отметили 32,5% проанкетированных до и 5,0% после лечения.

Таким образом, установлена положительная динамика в жалобах, их самооценке пациентами и их влиянии на повседневный стиль жизни. Однако, по эмоциональному восприятию пациентами заболевания ситуация улучшилась, но не так значительно (рис. 7.5).

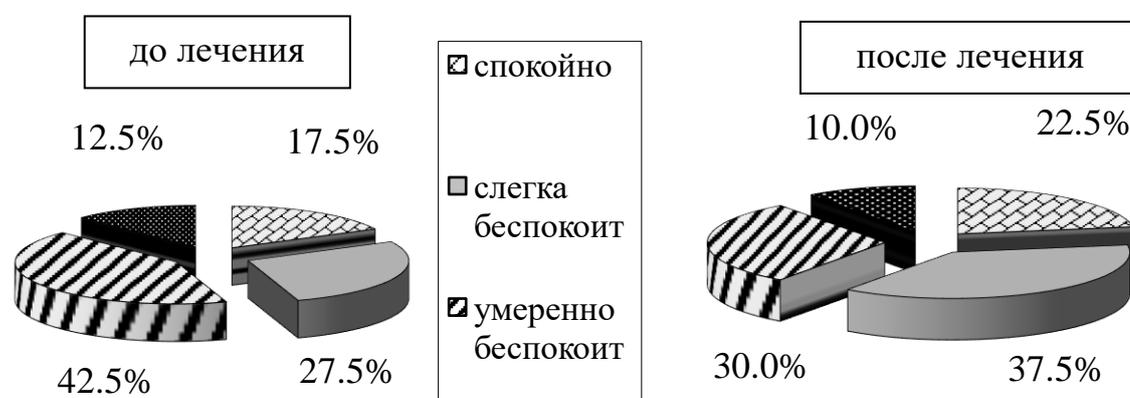


Рисунок 7.5 – Эмоциональное восприятие своей болезни пациентами

Так, ХП эмоционально значительно беспокоил 12,5% пациентов до лечения против 10,0% после лечения, умеренно - 42,5% и 30,0%, слегка - 27,5% и 37,5%, а 17,5% больных до лечения относились к своему заболеванию эмоционально спокойно, после лечения этот показатель вырос до 22,5%.

### 7.5. Обсуждение результатов

Таким образом, у пациентов I группы после комплексного лечения с применением аутоцитокинов, глутаргина и ВИМП установлено, что после лечения не происходит полного восстановления иммунной системы, что объясняется важным значением ее в хронизации и прогрессировании ХП. В то же

время показатель TGF- $\beta$ 1, свидетельствующий о развитии фиброзных процессов и ответственный за активизацию звездчатых клеток ПЖ, которые продуцируют экстрацеллюлярный матрикс и отвечают за фиброзирование паренхимы железы, достоверно снижался ( $p < 0,05$ ), а уровень цитокинов, косвенно имеющих отношение к процессам фиброза - IL-10, TNF- $\alpha$  - имел тенденцию к снижению ( $p > 0,05$ ). Установлено положительное влияние лечения на процессы кальцификации - достоверно снизился уровень REG-1 $\alpha$  (литостатина), который является основной составляющей панкреатических камней ( $p < 0,001$ ).

Кроме того, отмечалась нормализация активности амилазы, липазы, трипсина и фосфолипазы А по сравнению с аналогичными показателями до лечения. Установлено снижение выраженности эндотоксемии (МСМ), фиброза (ГА и ОП<sub>бсв</sub>), но эти показатели после лечения оставались выше показателей контрольной группы. А вот выраженность холестаза (Х-ЛП) снизилась по сравнению с контролем достоверно ( $p < 0,05$ ), оставались выраженными нарушение обмена липидов (уменьшение общих липидов) ( $p < 0,05$ ), отмечалось увеличение количества меди и уменьшение кальция в сыворотке крови.

Установлено существенное снижение концентрации субстратов ПОЛ (ИДС в гептановой фазе) и продуктов ПОЛ (ОДК в гептановой фазе), отсутствие ШО в обеих фракциях ( $p < 0,05$ ). Отмечалось снижение концентрации МДА, в то время как активность системы АОЗ после лечения имела тенденцию к повышению.

Установлено, что практически все показатели физического и психологического здоровья больных после лечения были статистически выше по сравнению с таковыми до лечения, что свидетельствовало об эффективности предложенного комплекса. Хорошие и удовлетворительные результаты в первой группе больных составили 94,1% и в 1,2 раза были выше группы сравнения.

Таким образом, проведенное лечение позволило получить положительный эффект у большинства больных. Итак, стратегией лечения больных ХП должны быть комплексность и возможность влияния на основные звенья патогенеза заболевания с тем, чтобы тормозить развитие фиброзных и других структурных изменений ПЖ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический панкреатит (ХП) устойчиво занимает одно из первых мест в структуре заболеваний органов пищеварения, поражает лиц трудоспособного возраста и относится к числу наиболее сложных для изучения заболеваний пищеварительной системы, что объясняется объективными сложностями его диагностики и недостаточной эффективностью существующих методов лечения [6, 21, 41, 42, 211].

Несмотря на многолетнюю историю изучения ХП, на сегодняшний день не установлены различия в развитии и течении различных его форм: обструктивного, кальцифицирующего, паренхиматозно-воспалительного (фиброзно-паренхиматозного) и осложненного образованием псевдокисты. Не установлена зависимость течения различных форм заболевания от уровня цитокинов и других медиаторов, ответственных за активацию стелатных (звездчатых) клеток ПЖ и регуляцию фиброобразования, уровня факторов камнеобразования - литостатина и лактоферрина, роли ПОЛ и регуляторных факторов иммунной системы в активации фиброобразования.

Это побудило нас изучить роль медиаторов воспаления, маркеров фиброгенеза и панкреатолитиаза, процессов апоптоза при различных формах ХП, разработать предикторы прогрессирования фиброзных изменений, образования кальцинатов / кальцификатов, способы лечения выявленных нарушений, направленные на торможение процессов фиброза, апоптоза, литогенеза в ПЖ, нормализацию цитокинового профиля больных, что будет способствовать повышению эффективности лечения, удлинению ремиссии, улучшению качества жизни больных.

Цель исследования. Определить маркеры прогрессирования различных клиничко-морфологических форм хронического панкреатита и повысить эффективность лечения больных на основании изучения роли иммуно-морфологических факторов, оксидативного стресса в прогрессировании фиброобразования и камнеобразования.

Для реализации поставленной цели решались следующие задачи:

1. Изучить факторы риска развития различных клинико-морфологических форм хронического панкреатита и качество жизни больных.
2. Оценить возможности современных методов диагностики клинико-морфологических форм хронического панкреатита.
3. Определить морфологические особенности поджелудочной железы при клинико-морфологических формах хронического панкреатита
4. Изучить диагностические возможности маркеров воспаления, фиброза, камнеобразования, апоптоза при клинико-морфологических формах хронического панкреатита.
5. Определить роль системы ПОЛ-АОЗ в прогрессировании клинико-морфологических форм хронического панкреатита и особенности липидного спектра крови больных.
6. В эксперименте изучить основные морфологические изменения поджелудочной железы при развитии хронического панкреатита и определить методы терапевтического воздействия.
7. Разработать лечебно-диагностический алгоритм хронического панкреатита с учетом факторов прогрессирования заболевания и оценить его эффективность в улучшении клинического течения заболевания и качества жизни больных.

Для выполнения поставленных целей и задач было проведено комплексное обследование 210 больных ХП, которые находились на лечении в клинике ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Больные делились на группы (I группа – 26 больных (12,4%) обструктивной формой ХП, II - 56 пациентов (26,7%) с кальцифицирующей, III - 78 больных (34,1%) с фиброзно-паренхиматозной, IV - 50 пациентов (23,8%) с ХП, осложненным псевдокистой. Среди обследованных преобладали мужчины (169 мужчин и 41 женщина), особенно во II группе больных ( $\chi^2 = 5,70-8,45$ ,  $p = 0,004 - 0,017$ ). Соотношение женщин и мужчин - 1: 4,1. Средний возраст пациентов составил ( $47,3 \pm 0,7$ ) лет. Наибольшее количество больных (60,5%) относилось к возрастной группе 41-60 лет, составляющей

работоспособный контингент населения. Среди больных рабочие – 35,2%, служащие - 20,5%, пенсионеров было 14,3%, домохозяек - 2,4%, не работало - 18,6%, другие - 1,0%.

Установлено, что самым продолжительным анамнез был у больных II группы (кальцифицирующий ХП) ( $p < 0,05$ ), менее длительным был у пациентов I (обструктивный) и III (фиброзно-паренхиматозный) и коротким - у больных IV группы (с ХП, осложненным псевдокистой). Это совпадает с данными литературы, которые свидетельствуют, что псевдокисты образуются у больных ХП вскоре после начала болезни, а образование кальцинатов и кальцификатов является результатом длительного течения болезни [339]. У больных ХП с увеличением длительности заболевания отмечалось снижение показателей массы тела ( $r = -0,70$ ;  $p = 0,02$ ) и ИМТ ( $r = -0,71$ ;  $p = 0,009$ ).

Проведен клинико-анамнестический анализ этиопатогенетических факторов формирования различных форм ХП. Наиболее влиятельными факторами, по данным нашего исследования, является токсический (алкоголь и курение), наличие в анамнезе острого панкреатита, билиарной патологии и пищевые нагрузки. Однако эти факторы часто действуют в сочетании, вызывая хроническое поражение ПЖ и нарушение ее функций. Значительно большее значение в развитии псевдокист ПЖ (IV группа) имел ОП ( $p < 0,05$ ), а в развитии кальцифицирующего ХП (II группа) - злоупотребление алкоголем, что совпадает с данными других исследователей [114]. Другие факторы риска (употребление жирной пищи, билиарная патология и патология БДС) отмечены больными разных групп почти с одинаковой частотой. Установлено, что большинство больных, принимавших алкоголь, курили ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,0001$ ), что имело прямую связь с усилением боли ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,047$  и  $r = 0,54$ ;  $p = 0,006$ ), тошнотой ( $r = 0,60$ ,  $p = 0,0001$  и  $r = 0,64$ ,  $p = 0,007$ ), изжогой ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,009$ ), рвотой ( $r = 0,69$ ;  $p = 0,0001$ ), вздутием живота ( $r = 0,63$ ,  $p = 0,0001$  и  $r = 0,55$ ;  $p = 0,001$ ), астеноневротическими жалобами ( $r = 0,69$ ,  $p = 0,0001$ ). Установлено отягчающее влияние хронических заболеваний на течение ХП ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,002$ ).

Клиническая картина была типичной для данного заболевания и характеризовалась болевым, диспепсическим синдромами и проявлениями внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Но определялись и различия по группам. Так, наиболее выраженной боль была у больных I группы (умеренная и интенсивная у 88,5%), по сравнению со II (64,3%), III (69,3%) и IV (68,0%) группами ( $p < 0,05$ ). С возрастом и с большей длительностью заболевания, выраженность болевого синдрома уменьшалась, что подтверждала и обратная корреляция ( $r = -0,81$ ;  $p = 0,055$ ). Это совпадает с данными литературы, что с длительным течением прогрессирует функциональная недостаточность ПЖ, а выраженность боли уменьшается [34].

Среди диспепсических проявлений, которые также были характерны для больных ХП (тошнота 61,4%, снижение или отсутствие аппетита 75,2%, изжога 30,4%, отрыжка 27,1%, привкус горечи во рту 22,4%, рвота 20,5%) отмечено, что больные I группы чаще, чем II, III и IV жаловались на отрыжку ( $p < 0,05$ ), отсутствие аппетита, рвоту и горечь во рту. А в III группе чаще, чем в I, II и IV, наблюдали такие симптомы как тошноту ( $p < 0,05$ ), метеоризм ( $p < 0,05$ ) и увеличение частоты стула ( $p < 0,05$ ). Частота стула увеличивалась при переедании или употреблении жирной пищи ( $r = 0,86$ ;  $p = 0,016$ ).

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ проявлялась вздутием и урчанием в животе (40,0% больных), изменением частоты стула (51,5%), уменьшением массы тела (40,5% случаев), что обусловлено мальабсорбцией и мальдигестией, признаками полигиповитаминоза (13,3 %). Наибольшая доля больных с пониженной массой тела была в I (25,0%) и II (25,9%) группах по сравнению с III (4,2%,  $p < 0,05$ ) и IV (10,6%,  $p < 0,05$ ). У больных II группы уровень нейтрального жира и жирных кислот ( $p < 0,05$ ) в кале был выше аналогичных показателей больных с обструктивной (I группа) и фиброзно-паренхиматозной (III группа) формами ХП.

У значительной части больных (39,8%) установлено снижение уровня гемоглобина, почти с одинаковой частотой по группам, а у 15,7% пациентов был отмечен лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, у 24,3% - повышение СОЭ,

достоверно более значительно у больных IV группы ( $p < 0,009$ ), у 9,5% - эозинофилия, у 4,3% - лейкопения. При анализе по группам отмечено, что показатели воспаления чаще повышены у больных IV группы ( $p < 0,05$ ). Пациентов с ХП легкого течения было 44 (21,0%), средней тяжести - 119 (56,7%), с тяжелым течением - 47 (22,3%). Количество рецидивов в среднем составляло соответственно  $(0,84 \pm 0,09)$ ,  $(2,23 \pm 0,12)$  и  $(3,6 \pm 1,23)$  в течение года. Анализ частоты сопутствующей патологии по группам показал, что достоверно чаще хронический гастрит, дуоденит и гепатит установлены во II группе больных, механическая желтуха - в I (у трети больных с обструктивным панкреатитом), гипертоническая болезнь - в III и IV, ишемическая болезнь сердца - в III. По другой патологии - достоверных различий по группам не выявлено.

Все проявления заболевания влияли на КЖ больных, ухудшая ее на всех уровнях жизнедеятельности (физическом, эмоциональном, ролевом, психологическом, социального функционирования). По отдельным показателям (ФФ, РФФ, Б, СФ) установлен более высокий уровень качества жизни у больных IV группы, что объяснялось менее длительным анамнезом заболевания.

Известно, что среди этиологических факторов ХП выделяют гастрогенный панкреатит, когда длительные гипер- или гипосекреция желудка могут приводить к развитию ХП [133, 176, 261]. В нашем исследовании установлено, что у большинства пациентов с ХП наблюдается сохраненная кислотообразующая и ферментообразующая функции желудка. У больных II, III и IV групп наблюдается как сохраненная, так и сниженная кислотообразующая функция желудка, тогда как у пациентов I группы обнаруживали только сохраненную кислотообразующую функцию желудка и наряду с этим низкий уровень защитной функции СО желудка всех групп больных ХП. Можно предположить, что у пациентов I группы (с обструктивной формой ХП) выраженность болевого синдрома может быть обусловлена не только обструкцией протоков ПЖ, но и нарушением тормозных механизмов деятельности желудочной секреции, как на уровне гастродуоденальной зоны, так и на уровне центрального регуляторного звена. Тогда как у большинства пациентов с ХП, осложненным псевдокистой,

снижена секреция, что свидетельствует о нарушении секреторной периодической деятельности гастродуоденальной зоны, приводит к нарушению процессов пищеварения. Полученные данные о деятельности секреторных желез желудка при различных формах ХП свидетельствуют о том, что у этих больных степень нарушения нейрогуморальных механизмов регуляции, отвечающих за гастродуоденальную зону, различна. То есть у больных ХП с сохраненной кислотообразующей функцией нарушены тормозные механизмы регуляции гастродуоденальной зоны. А у пациентов ХП со сниженной секрецией более выражены нарушения как нейрогуморального звена регуляции, так и общих процессов пищеварения. Выявленные нарушения секреторной деятельности желудка у больных ХП влияют на внешнесекреторную деятельность ПЖ, отягощают течение ХП.

О нарушении целостности паренхимы ПЖ или застое ее секрета на том или ином участке протоков ПЖ свидетельствовало повышение активности панкреатических ферментов в сыворотке крови больных. Так, у большинства больных были достоверно повышенными активность амилазы (61,6% случаев), активность трипсина (85,9%) - в 3,5 раза и фосфолипазы (84,6%) - в 2,3 раза по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). Активность липазы у большинства больных (69,7%) была в пределах нормы, только у трети пациентов отмечалось ее повышение (30,3% случаев). Чаще всего активность  $\alpha$ -амилазы повышалась у больных I и IV группы (с одинаковой частотой 70,0%), что было обусловлено обострением воспалительного процесса или препятствием оттока панкреатического сока, а повышение активности трипсина чаще отмечалось у больных III группы (91,0% случаев). Достоверных различий частоты и выраженности активности липазы и фосфолипазы по группам не установлено. Итак, одним из ведущих механизмов развития хронического воспалительного процесса в ПЖ является задержка выделения и внутриорганный активация панкреатических ферментов, в первую очередь трипсина и липазы, осуществляющих аутолиз паренхимы железы. Это подтверждалось достаточно высокой активностью ферментов, в сыворотке крови у пациентов всех групп.

После стимуляции ПЖ выявлено повышение дебит-часа панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом, что согласуется с данными, полученными интраоперационно, и свидетельствует о функциональной способности органа и наличии участков неповрежденной паренхимы железы.

Изменения уровня фекальной эластазы, отвечающие умеренно выраженной и выраженной ВНПЖ с высокой частотой обнаружены у больных II и III групп (70,3% и 71,9%) соответственно. Однако, выраженную ВНПЖ чаще выявляли у больных II группы по сравнению с I ( $\chi^2 = 2,78$ ,  $p = 0,096$ ) и III ( $\chi^2 = 0,036$ ,  $p = 0,85$ ). У больных IV группы такого уровня эластазы-1 не выявляли. Об умеренной ВНПЖ свидетельствовало снижение уровня фекальной эластазы менее 200 мкг / г, но более 100 мкг / ч. Такая степень недостаточности ПЖ установлена чаще всего у больных III группы 68,8%, в то время как в I она была у 55,6% ( $\chi^2 = 0,12$ ,  $p = 0,73$ ), во II - 51,4% ( $\chi^2 = 1,49$ ,  $p = 0,22$ ), а в IV самой низкой - в 41,2% ( $\chi^2 = 2,45$ ,  $p = 0,12$ ). Эти данные свидетельствуют о высокой степени поражения паренхимы ПЖ у больных II и III групп (по данным фекального эластазного теста). То есть, по полученным данным функциональная активность ПЖ была сохранена у 83,3% больных, что совпадает с данными литературы об изменении показателей функциональной активности ПЖ при повреждении 90,0% паренхимы железы [34, 39, 313].

Проведен анализ диагностических возможностей современных инструментальных методов диагностики ХП и сопоставление полученных данных. По результатам инструментальных методов визуализации определено, что при различных формах заболевания отмечается увеличение ПЖ (59,4% УЗИ, 72,8% КТ), чаще - за счет головки (59,4% УЗИ, 46,6% КТ), изменение ее структуры с деформацией контуров с преобладанием неоднородности и фиброзных включений. У подавляющего большинства больных (67,9% УЗИ) обнаружены нечеткие контуры ПЖ, что характерно при переходе воспалительного процесса на окружающие ПЖ ткани; в 93,9% случаев контуры были неровными, из-за фиброза, без достоверной разницы этого показателя по группам. По данным КТ чаще всего обнаруживали увеличение головки и тела у

больных I группы (обструктивная форма ХП), хвоста - III группа (фиброзно-паренхиматозная), а вот на всем протяжении ПЖ была чаще всего увеличена у больных IV группы (с псевдокистой).

Плотность ПЖ (эхогенность) была повышена более чем у половины больных (68,3%), причем чаще всего - у больных II группы (75,0%), что свидетельствовало о более выраженном фиброзировании паренхимы ПЖ у этих больных. Признаки фиброза в виде линейных структур высокой плотности определялись в 42,4% случаев ХП, но достоверно чаще у больных II группы, достоверно отличаясь от больных I ( $\chi^2 = 5,67$ ,  $p = 0,07$ ) и IV ( $\chi^2 = 9,60$ ,  $p = 0,002$ ) групп, то есть признаки фиброза чаще выявлялись у больных с длительным течением заболевания. В III группе фиброзирование ПЖ по данным УЗИ установлено в 1,4 раза реже, чем во II группе. Большие участки фиброза выявляли в 3,9 раза чаще у больных с длительным течением заболевания, чем при более коротком анамнезе, то есть происходит хронизация процесса с развитием фиброза.

Все методы визуализации обнаружили, что для больных ХП характерно расширение ГПП (60,0% - УЗИ, 55,3% - КТ, 63,9% - ЭРХПГ), которое достоверно чаще по размеру ( $p < 0,05$ ) и по частоте выявления определяли в I и II группах, по сравнению с III ( $\chi^2 = 7,04$ ,  $p = 0,008$  и  $\chi^2 = 7,02$ ,  $p = 0,008$ , соответственно) и IV ( $\chi^2 = 19,40$ ,  $p = 1,06 \text{ E-}05$  и  $\chi^2 = 22,93$ ,  $p = 1,68 \text{ E-}06$ , соответственно), то есть расширение ГПП более характерно для больных с нарушением его проходимости и с более длительным течением заболевания. Причем, для больных IV группы расширения ГПП было наименее характерно ( $p < 0,001$ ) и определялось в тех случаях, когда псевдокиста была расположена в области головки или перешейка ПЖ, граничила с протоком или, когда она имела большие размеры, сдавливая проток. Во II группе больных выявлено соответствие определения диаметра ГПП по данным УЗИ и ЭРХПГ ( $r = 0,75$ ;  $p = 0,006$ ). Выявлен высокий уровень корреляционных связей параметров определения размеров ПЖ, диаметра ГПП методами УЗИ и КТ ( $r = 0,63$ ,  $p = 0,002$  и  $r = 0,75$ ;  $p = 0,029$  соответственно). В IV группе больных установлено соответствие данных, полученных при ЭРХПГ, УЗИ

и КТ по размерам ГПП ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,03$  и  $r = 0,56$ ;  $p = 0,029$  соответственно). Установлено важное соответствие показателей УЗИ в оценке фиброзных изменений ПЖ и показателей фиброза по данным морфологических исследований. Так, показатель УЗИ, характеризующий участки фиброза паренхимы ПЖ (FS), имел высокий уровень корреляционной связи с выраженностью фиброза по морфологическим данным ( $r = 0,91$ ;  $p = 0,03$ ), показатель плотности паренхимы по УЗ (g) имел прямую связь с выраженностью атрофии по гистологическим признакам ( $r = 0,94$ ;  $p = 0,05$ ). Кальцификаты паренхимы ПЖ выявляли у 21,1% больных методом УЗИ, у 35,0% - КТ, у 22,0% - ЭРХПГ, кальцинаты протоков - у 33,9% - УЗИ, 9,7% - КТ, 8,4% - ЭРХПГ.

При сонографии у 30,3% больных определялся симптом "полости", что свидетельствовало о наличии псевдокисты. При КТ псевдокисты обнаружены у 50,5% больных, при ЭРХПГ связь псевдокисты с ГПП определена у 16,9% больных IV группы, что имело решающее значение для определения дальнейшей тактики лечения.

Методы визуализации позволили определить степень структурных изменений ПЖ по Марсельской-Кембриджской классификации - легкая степень у 11,5% больных методом УЗИ, у 8,7% - КТ, у 12,1% - ЭРХПГ, средняя - у 22,4% - УЗИ, 18,5% - КТ, 31,3% - ЭРХПГ, тяжелая - у 66,1% - УЗИ, 71,8% - КТ, 56,6% - ЭРХПГ. То есть, установлено, что для больных ХП характерными были тяжелые структурные изменения ПЖ, особенно во II и IV группах ( $\chi^2 = 10,21$ ,  $p = 0,001$  и  $\chi^2 = 13,0$ ,  $p = 0,0003$  соответственно). Однако в III группе структурные изменения были менее выраженными ( $p < 0,05$ ). При сопоставлении данных КТ (рентгенологической картины) с УЗИ и ЭРХПГ получены следующие результаты: полное совпадение диагнозов было в 64,7% случаев, частичное несовпадение - 28,5%, полное расхождение - 6,8%. Полученные данные подтверждают наибольшую чувствительность в диагностике структурных изменений ПЖ метода КТ. Большое количество корреляционных связей между КТ-показателями, характеризующими структурные изменения ПЖ, и показателями ЭРХПГ и УЗИ свидетельствует о том, что эти инструментальные методы диагностики наиболее

информативны при выраженных структурных изменениях паренхимы и протоков ПЖ, которые происходят при длительном течении заболевания.

Наряду с непосредственными признаками патологии ПЖ выявляли косвенные признаки: увеличение аорто-печеночного пространства (все случаи увеличения железы), смещение аорты и нижней полой вены при кистах головки и тела ПЖ, сдавление селезеночной вены и ее престенотическое расширение выявлено у 2 больных с большой кистой в области хвоста ПЖ.

Показатели, характеризующие состояние печени и желчевыводящей системы, свидетельствовали об умеренном нарушении оттока желчи с застоем ее в ЖП, повышение внутрипротокового давления и, как следствие - развития холестаза. Причем, совокупность признаков билиарной гипертензии при кистах головки ПЖ наблюдалась у 66,7% больных, против 26,7% пациентов с локализацией псевдокисты в теле железы. А более выраженные изменения печени определялись у больных III группы ( $p < 0,05$ ), что может быть связано с длительным течением ХП и реактивными изменениями печени.

Суммируя данные, полученные с помощью инструментальных методов визуализации ПЖ (УЗИ, КТ, ЭРХПГ), можно заключить, что для больных I (обструктивная форма ХП), II (кальцифицирующий) и IV (ХП, осложнения псевдокистой) характерны значительные структурные изменения. Для больных III группы (фиброзно-паренхиматозная форма) значительные структурные изменения ПЖ не характерны. Применение УЗИ имеет самую высокую чувствительность и специфичность при кальцифицирующей (93,8% и 85,6%) и кистозной (92,3% и 88,5%) формах ХП, для диагностики других форм ХП необходимо дополнительно применять КТ и, при необходимости, ЭРХПГ.

Проведенные морфологические исследования ПЖ установили 4 степени диффузного или сегментарного фиброза. Легкая (I) степень фиброза ПЖ (у 6,7% больных) и характеризовалась перилобулярным фиброзом, сохранением экзокринной паренхимы и инсул. Степень II (20,0%) характеризовалась умеренным фиброзом сегментов и умеренной атрофией экзокринной части ПЖ. Степень III фиброза определена в 16,7% больных. При этом атрофированную

ацинарную паренхиму разделяли широкие фиброзные поля. В некоторых случаях остатки паренхимы лежали между полей жировой ткани. Инсулярная ткань представлена сохраненной эндокринной тканью и тубуло-инсулярными комплексами, как признак вновь воссозданной инсулярной ткани в условиях активной регенерации экзокринной части ПЖ. IV степень фиброза (56,7% больных) характеризовалась полной атрофией части экзокринной ткани и плотным фиброзом ПЖ. Установлено, что фиброзирование ПЖ делилось на рыхлое и плотное, что отражает качественное состояние соединительной ткани при ХП. Рыхлое фиброзирование было типичным для легкой и умеренной степени фиброза, а плотное - для тяжелого фиброза и полного фиброза. При высокой степени фиброза и тяжелой атрофии ПЖ соединительная ткань окутывала безмиелиновые нервы, наблюдалось расширение протоков, появление в них кальцинатов, а также дисплазия и сквамозная метаплазия эпителия протоков. Это обуславливало прогрессирование панкреатита, появление стойкого болевого синдрома, способствовало развитию предкарциномного состояния железы.

Проведенные морфометрические исследования структурных элементов ПЖ у больных определили, что в процессе развития фиброза при ХП прогрессивно уменьшается объем площади экзокринной ткани, увеличивается площадь протоков и эндокринной ткани. Формирование фиброзной ткани при ХП начинается от протоков и постепенно охватывает междольковое пространство и проникает внутрь частиц ПЖ.

По мере прогрессирования фибропластических изменений уменьшается объемная доля экзокринной ткани, в том числе и за счет активации механизмов апоптоза. Замещение ацинарной ткани происходит также за счет жировой дистрофии. Вследствие прогрессирующего фиброза при ХП меняется структура протоковой системы железы, появляются тубулярные комплексы - мелкие пролиферирующие протоки с дисплазией эпителия. Формируются тубуло-островковые комплексы, которые представляют собой структуру из мелких протоков в тесной связи с эндокринными островками.

Иммуногистохимическое определение проапоптотических протеаз ДНК-азы I и эндонуклеазы-G установило их экспрессию в цитоплазме клеток разных частей ПЖ: ДНК-аза I экспрессируется в цитоплазме ацинарных клеток, а эндонуклеаза-G в части инсулярных клеток и в эпителии протоков, что подтверждает существование различных механизмов апоптоза в экзо- и эндокринной частях ПЖ. Определен ранний маркер апоптоза - транслокация ДНК-азы I из цитоплазмы в ядро ацинарной клетки. При регенерации ПЖ в условиях ХП, на III и IV стадиях ее фиброза, в экзокринной части формировались тубулярные комплексы. Обязательным элементом этих комплексов были эндокринные клетки, в цитоплазме которых экспрессируется эндонуклеаза-G.

При изучении иммунного статуса у больных ХП установлена выраженная дисфункция клеточного и гуморального иммунитета. Выявлены нарушения хелперно-цитотоксической функции Т-лимфоцитов. Уменьшение количества Т-лимфоцитов (CD3 +) в сочетании с активацией цитотоксической популяции Т-лимфоцитов (CD8 +), натуральных киллеров (CD16 +) и снижением уровня Т-хелперов (CD4 +) свидетельствует о наличии цитотоксической агрессии и угнетении защитной функции иммунной системы. Кроме того, дефицит субпопуляции лимфоцитов Т-хелперов (CD4 +) вызывает не только угнетение функции распознавания антигенов, но и нарушает взаимодействие между иммунокомпетентными клетками и цитокинами, которые являются продуктами синтеза Т-хелперов. Увеличение же содержания Т-лимфоцитов с маркером цитотоксических клеток (CD8 +) приводит к нарушению распознавания эндогенных антигенов, источником которых является ПЖ. Повышение количества В-лимфоцитов и ЦИК в период обострения характеризует процесс усиления общей активности гуморального иммунитета, что обусловлено стимулирующим действием аутоантигенов ПЖ и накоплением в крови токсинов.

Повышение концентрации иммуноглобулинов в сочетании с увеличением содержания В-клеток обусловлено выраженным хроническим воспалением ткани ПЖ и наличием непостоянства антигенного состава, обуславливает хроническое течение заболевания. Функциональная активность HLA-DR + лимфоцитов была

пониженной, причем наиболее значительно у больных II и III групп, что в сочетании с увеличением популяции натуральных киллеров (CD16 +) является неблагоприятной ситуацией и может способствовать развитию аутоиммунной агрессии. Все эти нарушения, безусловно, ухудшают течение заболевания. По ФРИС, характеризующей клеточный иммунитет, значительные отклонения установлены у больных III и IV групп, а по гуморальному - во II и III группах.

При изучении способности клеток крови к продукции цитокинов у больных ХП установлено, что уровень продукции TNF- $\alpha$ , IL-10, TGF- $\beta$ 1 был достоверно повышенным по отношению к контролю. Кроме того, анализ цитокинпродуцирующей способности клеток крови у больных ХП в зависимости от формы заболевания установил достоверные различия их продукции. Так, уровень провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ ) был наивысшим у больных I и IV групп ( $p < 0,001$ ), что может свидетельствовать о более выраженной интенсивности воспалительного процесса у больных обструктивным ХП и ХП, осложненным псевдокистой. Содержание маркера фиброзных процессов TGF- $\beta$ 1 было достоверно выше во II и III группах больных, что свидетельствует о высоком потенциале фиброзирования паренхимы ПЖ пациентов этих групп ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, анализ результатов исследования способности клеток крови к продукции цитокинов у больных показал, что дисбаланс цитокиновой системы с высоким уровнем фиброзных процессов наиболее выражен при кальцифицирующей и фиброзно-воспалительной формах ХП. У всех больных наблюдалось нарушение регуляторной, пролиферативной и активационной функций системы иммунитета, что приводило к дисбалансу в цитокиновом звене иммунитета и, как следствие - углублению воспалительного и фиброзного процессов.

Для всех больных ХП характерно значительное повышение уровня литостатина (REG-1 $\alpha$ ) в 8,7 раза и лактоферрина в 18,7 раза. По соотношению между маркерами камнеобразования REG-1 $\alpha$  / лактоферрин (коэффициент

кальцификации) установлено меньшее его значение в I и II группах (0,2), у которых обнаружены кальцинаты протоков / кальцификаты паренхимы. В III группе коэффициент кальцификации составлял 0,9, то есть приближался к 1,0, что может быть показателем вероятности камнеобразования. А в IV группе больных значение коэффициента было 2,0, то есть вероятность камнеобразования у пациентов этой группы низкая. При определении соотношений между маркерами камнеобразования и фиброзированию установлено, что по коэффициенту REG-1 $\alpha$  / TGF- $\beta$ 1 о наличии камней свидетельствуют значения его ниже, чем 1,0. Причем, более высокие его значения у больных I группы (от 0,6 до 1,0) могут указывать на наличие кальцинатов в ГПП, а ниже 0,6, установленные у пациентов II группы - на кальцификаты паренхимы. При значениях этого коэффициента незначительно превышающих 1,0 (III группа - 1,2) кальцификатов и кальцинатов не выявлено, но высока вероятность их образования. У больных IV группы (коэффициент 2,0), вероятность кальцификации и образования кальцинатов в протоках низкая. Установлен разный уровень маркера апоптоза CD95 + при различных формах ХП: у больных I и IV групп уровень его не отличался от контроля, во II и III группах - содержание его было достоверно сниженным ( $p < 0,01$ ), что может вести к гиперплазии, а затем к опухолевой трансформации.

Анализ корреляционных связей подтвердил значимость нарушений иммунной системы в развитии и течении ХП. Так, во всех группах больных установлена связь между показателями инструментальных методов визуализации структурных изменений ПЖ (УЗИ, КТ, ЭРХПГ) и показателями иммунной системы. Так при кальцифицирующем ХП подтверждено участие противовоспалительных цитокинов (IL-10) и лактоферрина в развитии кальцификатов паренхимы ПЖ по данным УЗИ ( $r = -0,82$ ;  $p = 0,005$  и  $r = 0,59$ ;  $p = 0,044$  соответственно). Прямой связью увеличение размеров ПЖ по данным КТ с индексом иммунорегуляции CD4 + / CD8 + ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,029$ ), уровнем ЦИК ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,032$ ), увеличением тяжести структурных изменений ПЖ по Кембриджской классификации и уровнем противовоспалительного IL-10 ( $r = 0,87$ ;  $p = 0,005$ ) подтверждена связь иммунной системы с развитием и течением

заболевания. Множественные корреляционные связи между структурными изменениями ПЖ по данным ЭРХПГ и показателями иммунитета - REG-1 $\alpha$  ( $r = -0,94$ ;  $p = 0,05$ ), CD3 + ( $r = 0,79$ ;  $p = 0,001$ ), CD8 + ( $r = 0,80$ ,  $p = 0,001$ ), CD4 + ( $r = 0,82$ ,  $p = 0,03$ ) также свидетельствовали о важной роли иммунной системы в развитии и течении ХП. Много корреляционных связей определено между показателями иммунной системы и биохимическими маркерами фиброзирования (ОП<sub>бсв</sub> -  $r = 0,63$ ,  $p = 0,002$ , ГА -  $r = 0,71$ ,  $p = 0,007$ ), эндогенной интоксикации (МСМ -  $r = 0,84$ ;  $p = 0,001$ ), ПОЛ-АОЗ ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,001$ ), холестаза ( $r = 0,76$ ,  $p = 0,0001$ ), метаболических нарушений (Са -  $r = 0,95$ ;  $p = 0,0008$ ), что подтверждало взаимовлияние иммунных факторов, показателей оксидативного стресса, нарушений билиарного тракта в развитии и течении ХП. О значении иммунной системы в развитии камней паренхимы / протоков ПЖ свидетельствует обратная связь увеличения размеров ПЖ по данным КТ с уровнем литостатина (REG-1 $\alpha$  -  $r = -0,74$ ;  $p = 0,054$ ) и прямая - с содержанием CD4 + ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,03$ ). Установлена связь между показателями выраженности атрофии, фиброза и активности воспаления по данным морфологического исследования с уровнем НСТ-положительных нейтрофилов ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,02$ ,  $r = 0,71$ ,  $p = 0,04$ ,  $r = 0,79$ ;  $p = 0,05$  соответственно). Усиление выраженности эндогенной интоксикации (МСМ) также имело связь с нарушениями в системе иммунитета - CD3 + ( $r = -0,58$ ;  $p = 0,003$ ). Нарушение обмена липидов также негативно отражалось на состоянии иммунной системы, что подтверждалось связью уровня общих липидов и триглицеридов с уровнем TGF- $\beta$ 1 ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,002$  и  $r = 0,58$ ;  $p = 0,004$ , соответственно) и лактоферрина ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,003$  и  $r = 0,53$ ;  $p = 0,006$  соответственно). Наибольшее количество корреляционных связей показателей системы иммунитета у больных установлено с морфологическими показателями: выраженность атрофии имела связь с CD16 + ( $r = -0,82$ ;  $p = 0,008$ ), CD4 + ( $r = -0,87$ ;  $p = 0,01$ ), количеством лимфоцитов ( $r = -0,89$ ;  $p = 0,04$ ), выраженность фиброза имела прямую связь с уровнем лактоферрина и цитотоксических CD8 + лимфоцитов ( $r = 0,81$ ;  $p = 0,02$ ), выраженность воспаления - с нарушением соотношения CD3 + / CD19 + ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,003$ ), уровнем

противовоспалительного интерлейкина IL-10 ( $r = 0,74$ ;  $p = 0,02$ ) и CD16 + ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,03$ ). В развитии псевдокист также имело значение нарушения индекса CD3 + / CD19 + ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,002$ ), а при увеличении размера псевдокисты по данным КТ, отмечалось повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,05$ ).

Активации цитокинового каскада способствует также повышенная проницаемость кишечной стенки для грамотрицательных бактерий (в большей мере кишечной палочки), бактероидов и их эндотоксина - специфического липополисахарида. Проведенными микробиологическими исследованиями желудочного содержимого и содержимого панкреатического протока установлено, что при всех формах ХП отмечается контаминация желудочного и протокового содержимого микроорганизмами, но наибольшая выраженность ее отмечается у больных II и IV групп ( $> 10^5$  КОЕ / мл). У всех больных исследованных групп повышенный уровень микроорганизмов в содержимом желудка совпадал с гипохлоргидрией. В 76,2% случаев в образцах содержимого панкреатического протока обнаружено бактериальное заселение. Монокультура наблюдалась в 43,7% случаях, ассоциация аэробных и анаэробных бактерий - в 56,3%. Идентификация выделенных культур показала, что доминирующими по частоте выявления были грамотрицательные палочки семейства Enterobacteriaceae (62,5%), которые принадлежали к следующим родам: Klebsiella (60,0%), Enterobacter (20,0%) и Escherichia (E. coli) (20,0%). Грамотрицательные палочки в содержимом ГПП наблюдали, как в виде монокультуры, так и в ассоциации с анаэробными микроорганизмами (Bacteroides, Peptostreptococcus, Veilonella). Концентрация микроорганизмов колебалась от  $10^3$  до  $10^6$  КОЕ / мл.

Липополисахарид бактерий оказывает прямое повреждающее действие на ацинарные клетки, увеличивает эндотоксемию, дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, участвует в активации ПОЛ и апоптоза, активировывает звездчатые клетки, липоциты, фактор роста TGF- $\beta$ 1. Согласно данным исследователей [152, 355, 402, 427] это приводит к увеличению альтерации

паренхимы ПЖ, системных проявлений панкреатита, а в перспективе - к усилению продукции коллагена и фиброзированию ПЖ.

При изучении биохимических показателей установлено, что развитие ХП с фиброзированием паренхимы ПЖ обусловлено не только высокой активностью воспалительных процессов, нарастанием эндогенной интоксикации, но и нарушением механизмов защиты в результате активации процессов ПОЛ, развития оксидативного стресса, что приводит к повреждению паренхимы и протокового эпителия ПЖ. При изучении биохимических показателей, имеющих значение в развитии синдрома эндогенной интоксикации при ХП, у подавляющего большинства больных (67,8%) установлен синдром эндогенной интоксикации (МСМ) независимо от формы заболевания. Повышенным был уровень СРБ (59,3% больных), что свидетельствовало о наличии воспалительного процесса и эндогенной интоксикации. Установлена зависимость наличия и выраженности воспаления от формы ХП: при обструктивном ХП (I группа) СРБ выявляли у 100,0% и был высокого уровня у 33,3% больных, в других группах - выявляли более чем у половины больных (II - 52,9%, III - 60,0%, IV - 57,1%).

Участие в патогенезе ХП синдрома эндогенной интоксикации подтверждается положительной корреляцией МСМ с активностью  $\alpha$ -амилазы в сыворотке крови ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,03$ ). Отмечен высокий уровень связи уровня МСМ и СРБ - ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,001$ ), что показывает их значимость в развитии и прогрессировании ХП.

Об активном фиброзировании паренхимы ПЖ и нарушении транспорта Са свидетельствовало достоверное снижение его содержания у всех больных ( $p < 0,0001$ ), причем чаще у пациентов II группы (у 61,2%,  $\chi^2 = 0,63$ ,  $p = 0,43$ ), что кроме того может свидетельствовать об участии его в камнеобразовании. У небольшой части больных (8,9%) гипокальциемия возникала вследствие уменьшения уровня белка в плазме крови (гипопротеинемическая гипокальциемия). В группах больных снижение уровня белка и Са плазмы крови выявлено: в I группе - в 18,2% случаев, во II - 9,7%, в III - 7,3%, в IV - 6,9%. О нарушении транспорта меди свидетельствовало повышение ее уровня в 1,4 раза ( $p$

<0,001), причем в I и IV группах это выявлялось в 2 раза чаще, чем во II и III. Изменения содержания микроэлементов в крови могут также свидетельствовать о трофологической недостаточности у больных ХП.

Достоверное повышение у подавляющего большинства больных (81,6%) уровня ОП<sub>бсв</sub> свидетельствовало об активации процесса образования соединительной ткани. Повышение у 51,0% пациентов содержания ГА в крови характеризовало усиление распада компонентов соединительной ткани. Концентрация ГК была повышенной в 2,3 раза у большинства (75,0%) больных ХП ( $p < 0,02$ ): у 100% больных II группы, тогда как в I и III - в 75,0%, а в IV - в 60,0% случаев ( $p < 0,05$ ). Повышение содержания ОП<sub>бсв</sub>, ГА и ГК не имело достоверной разницы по группам как по уровню, так и по частоте обнаружения. Между биохимическими показателями ГК / ГА и ГК / ЦП выявлена положительная корреляционная связь ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ) и ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ) соответственно.

Практически у всех больных ХП (90,0%) установлена активация ПОЛ, чаще у больных I и II групп (по МДА - 72,7% и 67,7%, ИДСα - 80,0% и 70,6%, ДКα - 80,0% и 94,3%, ОДКβ - 40,0% и 83,3%, соответственно). Причем у 97,4% больных ХП отмечался дисбаланс между накоплением первичных продуктов ПОЛ и значительно ускоренным распадом продуктов их трансформации в диальдегидные продукты (МДА). То есть, у пациентов с ХП наблюдается интенсификация ПОЛ, что способствует образованию вторичных продуктов ПОЛ, которые инактивируют катионные помпы, каналы и ионные проводимости, мембранные белки, ферменты.

У больных выявлено напряжение ферментативной системы АОЗ, что, вероятно, носило компенсаторный характер в ответ на чрезмерную генерацию активных форм кислорода и выраженную интенсификацию свободнорадикального ПОЛ. Оценивая в целом содержание показателей системы ПОЛ - АОЗ у обследованных больных выявлено усиление липопероксидации на фоне компенсированных изменений активности ферментов АОЗ - СОД и ЦП и декомпенсированных изменений активности КА. Надо отметить, что усиление

липопероксидации приводило к накоплению вторичного продукта ПОЛ - МДА и конечных продуктов - ШО, уровень повышения которых у больных всех групп был почти одинаковым.

Таким образом, для больных различными формами ХП характерно увеличение уровня биохимических показателей, характеризующих процессы эндотоксемии (значительное увеличение уровня МСМ ( $p < 0,001$ )), воспаления (у 20,0% больных ХП - воспалительный процесс, у 53,3% - активный воспалительный процесс), фиброза (значительно возрастал уровень ОП<sub>бсв</sub> ( $p < 0,001$ ), ГК ( $p < 0,02$ ) и ГА ( $p < 0,001$ )), холестаза (параллельное увеличение в сыворотке крови концентрации Х-ЛП ( $p < 0,001$ ) и ЖК). Нарушение липидного обмена отразилось в уменьшении уровня общих липидов ( $p < 0,01$ ) в результате нарушения процессов переваривания и всасывания жиров.

Анализ корреляционных показателей у больных ХП позволил подтвердить значение эндогенной интоксикации, оксидативного стресса в прогрессировании заболевания. От уровня эндогенной интоксикации - МСМ ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,01$ ), метаболических изменений Са ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,028$ ), Х-ЛП ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,03$ ) и нарушений АОЗ - СОД ( $r = 0,77$ ;  $p = 0,04$ ) и перекисного окисления липидов - МДА ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,032$ ) зависели значительные структурные изменения ПЖ, которые выявлялись при ЭРХПГ, УЗИ, КТ и приводили к снижению функциональной способности ПЖ (ГНб -  $r = 0,59$ ;  $p = 0,02$ ,  $r = 0,62$ ;  $p = 0,03$ ;  $r = 0,70$ ,  $p = 0,03$  соответственно). Установлены также прямые корреляционные связи показателей, полученных по данным КТ (степень поражения по Кембриджской классификации) с показателями ПОЛ-АОЗ (МДА -  $r = 0,58$ ,  $p = 0,006$ , коэффициент ЦП / МДА -  $r = 0,73$ ;  $p = 0,004$ ). Установлено, что увеличение размеров всей ПЖ или наличие псевдокист ее паренхимы имело обратную связь с показателями метаболизма коллагена (ГА -  $r = -0,73$ ;  $p = 0,004$  и ГК -  $r = -0,78$ ;  $p = 0,01$ ), то есть размеры увеличивались с нарастанием выраженности фиброза. Подтверждено значение в развитии холестаза (по содержанию ЩФ) увеличения размеров ПЖ по данным КТ ( $r = 0,97$ ,  $p = 0,004$ ), наличия псевдокист ( $r = 0,87$ ,  $p = 0,051$ ). Наличие стриктуры ГПП (по данным ЭРХПГ) отмечено при изменении

коэффициента ЦП / МДА, характеризующего состояние системы ПОЛ-АОЗ (МДА -  $r = 0,58$ ,  $p = 0,006$ , коэффициент ЦП / МДА -  $r = 0,73$ ;  $p = 0,004$ ), то есть подтверждается значение оксидативного стресса в развитии структурных изменений ПЖ. Выраженность хронического воспаления увеличивалась при повышении уровня ГА ( $r = 0,89$ ;  $p = 0,04$ ), МСМ ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,04$ ) и ЦП ( $r = 0,89$ ;  $p = 0,04$ ) и снижении Са ( $r = -0,56$ ;  $p = 0,03$ ), в то время как активность воспаления имела прямую корреляционную связь с МДА ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,04$ ) и подтверждалась высоким уровнем СРБ ( $r = 0,75$ ;  $p = 0,05$ ). У больных кальцифицирующим ХП установлена связь развития кальцинатов ПЖ с повышением уровня МДА ( $r = 0,79$ ;  $p = 0,003$ ), Х-ЛП ( $r = 0,99$ ;  $p = 0,0003$ ), ГА ( $r = 0,77$ ;  $p = 0,027$ ), ЖК ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,031$ ) и других метаболитов, которые осуществляют токсическое воздействие на паренхиму ПЖ и стимулируют воспаление, фиброз и образования кальцинатов. Показано, что с нарастанием фиброза (по уровню ГК) увеличивается частота выявления кальцинатов ( $r = 0,95$ ;  $p = 0,05$ ). У больных ХП, осложненным образованием псевдокисты (IV группа) показано, что развитие заболевания (по данным УЗИ) прогрессирует со снижением уровня АОЗ - СОД ( $r = -0,54$ ;  $p = 0,017$ ), уровнем Си ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,04$ ), повышением эндогенной интоксикации - МСМ ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,04$ ), уровня липидов ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,04$ ), ОП<sub>бсв.</sub> ( $r = 0,90$ ;  $p = 0,037$ ), Са ( $r = 0,81$ ;  $p = 0,049$ ). Так, у больных ХП активируется ПОЛ, накапливаются его продукты, происходит депрессия АОЗ, что, в свою очередь способствует увеличению протеазно-ингибиторного дисбаланса, нарастанию эндогенной интоксикации, включаясь в «порочный круг» патогенеза панкреатита.

Для изучения основных морфологических и биологических изменений ПЖ при развитии ХП нами были проведены экспериментальные исследования с использованием двух моделей ХП: первая - разработанная нами экспериментальная модель ХП, который развивался в результате блокирования NO-синтазы и вторая (обтурационная) модель ХП, в которой применялся известный способ - перевязка ГПП лигатурой. Суммируя данные, полученные при экспериментальных исследованиях, можно отметить, что в результате длительного (12 суток) интраперитонеального введения крысам в

субмаксимальных дозах неселективного блокатора NO-синтазы – NG-нитро-L-аргинина у крыс развивался ХП со стазом форменных элементов крови в сосудах, очаговым накоплением лейкоцитов в паренхиме ПЖ. В некоторых дольках развивалась дистрофия ацинарных клеток. В ряде случаев после 6-дневного введения ингибитора в зоне атрофии ацинарной ткани развивался нежный фиброз, обусловленный воспалительным процессом, а после 12-суток - выраженные признаки фиброзирования паренхимы ПЖ. Длительное введение ингибитора NOs - L-NNA вызвало активацию ПОЛ, нарастание концентрации токсических продуктов, нарушение экскреторной функции ПЖ, что проявлялось фазовыми изменениями ферментов белкового и углеводного обмена, постепенным нарастанием концентрации маркера фиброзирования паренхимы ПЖ - ОП<sub>бсв</sub>. Итак, при использовании у крыс неспецифического блокатора NO-синтазы NG-нитро-L-аргинина в ткани поджелудочной железы крыс формируются морфологические изменения, характерные для воспаления с хронизацией патологического процесса, фиброзированием паренхимы ПЖ в зонах ее атрофии и отмечается активация внешнесекреторной функции ПЖ.

Таким образом, длительное введение ингибитора NOs - L-NNA вызвало активацию ПОЛ, нарастание концентрации токсических продуктов, нарушение экскреторной функции ПЖ, проявлялось фазовыми изменениями ферментов белкового и углеводного обменов, постепенным нарастанием концентрации маркера фиброзирования паренхимы ПЖ - ОП<sub>бсв</sub>.

На экспериментальных моделях ХП было изучено цитопротекторное действие глутаргина и показано, что введение глутаргина приводит к нормализации содержания МДА в крови и возвращению к границам физиологической нормы содержания маркеров метаболизма коллагена (ОП<sub>бсв</sub> и оксипролин свободный). Доказано, что глутаргин способствует снижению уровня продуктов перекисного окисления липидов, улучшает состояние системы антиоксидантной защиты и способствует нормализации метаболизма коллагена, что послужило основанием для включения глутаргина в комплексное лечение больных ХП.

Полученные результаты исследования позволили определить основные пути терапевтической стратегии больных с учетом формы ХП. Лечение ХП включало: немедикаментозное (модификация образа жизни, отказ от алкоголя и табака, диета), медикаментозное, эндоскопическое и хирургическое.

Определена группа больных с постоянным и интермиттирующим болевым синдромом вследствие обструкции на различных уровнях протоковой системы ПЖ, с развитием осложнений, которые не могли быть устраненными консервативными методами и подлежали оперативному лечению. При обструктивном ХП лечение больных направлено на устранение причины обструкции, что достигается только хирургическими методами. Нуждаются в лечении в хирургическом отделении также пациенты с ХП, осложненным образованием псевдокисты, которым на первом этапе лечения проводилась гастро / дуоденоцистостомия или чрескожная пункция псевдокисты, а дальше выполнялось оперативное вмешательство. Оперативное лечение было направлено на улучшение оттока панкреатического сока из протока или на резекцию пораженного органа.

Тактика консервативного лечения пациентов с ХП представляла собой применение хорошо отработанной базовой комплексной терапии, целью которой было лечение обострения заболевания, хронического болевого синдрома, экзокринной / эндокринной недостаточности ПЖ, коррекции обменных нарушений и осложнений. Применялись анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, ферментные препараты, М-холинолитики, антациды, среднецепочечные триглицериды.

Для обеспечения анальгезирующего действия ферментных препаратов, «функционального покоя» ПЖ и для уменьшения инактивации ферментов под действием желудочного сока назначали H<sub>2</sub>-блокаторы рецепторов гистамина или блокаторы протонной помпы. У больных гиперферментным ХП для создания функционального покоя ПЖ, коррекции ферментно-ингибиторного дисбаланса назначали блокаторы панкреатической секреции (соматостатин, даларгин). У

пациентов с проявлениями эндокринной недостаточности ПЖ ограничивали употребление углеводов, назначали инсулин (при необходимости).

Кроме базисной терапии применялось лечение, которое было направлено на нормализацию нарушений иммунной системы, ликвидацию оксидативного стресса, торможение фиброзных процессов.

С целью иммунокоррекции, повышения адаптационного потенциала организма, снижения уровня провоспалительных цитокинов и цитокинов, отвечающих за фиброзирование паренхимы ПЖ, больным ХП дополнительно к основному лечению назначали аутоцитокинотерапию по разработанной нами схеме. В случае невозможности ее проведения больным необходимо назначить средства, которые обладают иммуномодулирующим действием (нуклеинат натрия, пентоксил). Для нормализации состояния системы ПОЛ-АОЗ и в конечном счете как антифиброзный агент, применяли глутаргин, жирорастворимые витамины и микроэлементы. Кроме того, для купирования болевого синдрома назначали вихревое импульсное магнитное поле (ВИМП) на проекцию ПЖ и БАТ по 5-15 минут курсом 10-15 сеансов.

Анализ результатов использования данных методов лечения у 34 больных позволил установить его клиническую эффективность, в частности, хорошие и удовлетворительные результаты в основной (I, n=34) группе больных составили 94,1% и в 1,2 раза были выше группы сравнения (II, n=25) (76,0%).

У пациентов I группы после комплексного лечения с применением аутоцитокинов, глутаргина и ВИМП отмечено, что после лечения не происходило полного восстановления состояния иммунной системы, что показывает важное значение ее в хронизации и прогрессировании ХП. В то же время уровень TGF- $\beta$ 1, который свидетельствует о развитии фиброзных процессов, имеет важное значение в активации звездчатых клеток ПЖ, продуцирующих экстрацеллюлярный матрикс и отвечающих за фиброзирование паренхимы железы, достоверно снижался ( $p < 0,05$ ), а уровень цитокинов, активирующих процессы фиброза - IL-10, TNF- $\alpha$  - имел тенденцию к снижению ( $p > 0,05$ ).

Кроме того, отмечалась нормализация активности амилазы, липазы, трипсина и фосфолипазы А по сравнению с аналогичными показателями до лечения. Установлено снижение выраженности эндотоксемии (МСМ), фиброза (ГА и ОП<sub>бсв</sub>), но эти показатели после лечения оставались выше показателей контрольной группы. А вот выраженность холестаза (Х-ЛП) снизилась по сравнению с контролем достоверно ( $p < 0,05$ ), оставалось выраженным нарушение обмена липидов (уменьшение общих липидов) ( $p < 0,05$ ), отмечалось увеличение количества меди и уменьшение кальция в сыворотке крови. Лечение положительно влияло и на выраженность оксидативного стресса: так установлено существенное снижение концентрации субстратов ПОЛ (ИДС в гептановая фаза) и продуктов ПОЛ (ОДК в гептановой фазе) и отсутствие ШО в обеих фракциях ( $p < 0,05$ ). Отмечалось снижение концентрация МДА, в то время как активность системы АОЗ после лечения имела тенденцию к повышению.

Установлено, что практически все показатели физического и психологического здоровья больных после лечения были статистически выше по сравнению с таковыми до лечения, что свидетельствовало об эффективности предложенного комплекса.

Таким образом, проведенное лечение предложенным методом позволило получить положительный эффект у большинства больных. Стратегией лечения больных ХП должны быть комплексность и возможность влияния на основные звенья патогенеза заболевания с тем, чтобы тормозить развитие фиброзных и других структурных изменений ПЖ.

## ВЫВОДЫ

В диссертационной работе приведено теоретическое обобщение и новое решение актуальной научной проблемы по определению маркеров прогрессирования различных клинико-морфологических форм хронического панкреатита и повышению эффективности лечения больных на основании изучения роли иммуно-морфологических факторов, оксидативного стресса в прогрессировании фиброзировании и камнеобразования в поджелудочной железе.

1. Наиболее неблагоприятным по течению и прогнозу является кальцифицирующий ХП (II группа), который чаще наблюдается у молодых пациентов ( $p < 0,05$ ), характеризуется длительным анамнезом ( $p < 0,016$ ), частыми обострениями, прогрессирующим течением заболевания, быстрым снижением функции органа ( $p < 0,05$ ) и значительными структурными изменениями ПЖ (86,2%). Для больных обструктивным (I) и ХП, осложненным псевдокистой (IV) характерны менее длительный анамнез, длительные обострения, высокая активность воспалительного процесса (у 100,0% и 57,1%, соответственно), выраженный холестааз (36,4% и 14,6%, соответственно,  $p < 0,02$ ) и значительные структурные изменения (72,4% и 92,4%, соответственно,  $p < 0,05$ ). Для больных фиброзно-паренхиматозным ХП (III) значительные структурные изменения в ПЖ не характерны.

2. Для больных ХП, осложненным псевдокистой (IV), в анамнезе более характерен острый панкреатит ( $p < 0,05$ ), а для кальцифицирующего (II) - злоупотребление алкоголем. Качество жизни по всем уровням (физический и психический компоненты здоровья) было достоверно сниженным у всех больных ХП ( $p < 0,05$ ), более высокий уровень качества жизни (физического, ролевого, социального функционирования) установлен у больных с наименее продолжительным анамнезом IV группы ( $p < 0,03$ ).

3. Полное совпадение диагнозов КТ, УЗИ и ЭРХПГ имело место в 64,7% случаев, частичное несовпадение - в 28,5%, полное расхождение - в 6,8%, что подтверждает наибольшую чувствительность в диагностике структурных

изменений ПЖ метода КТ. Самую высокую чувствительность и специфичность УЗИ имеет при кальцифицирующем (93,8% и 85,6%) и осложненном псевдокистой (92,3% и 88,5%) ХП, для диагностики других форм ХП необходимо дополнительно применять КТ и, при необходимости, ЭРХПГ. Показатели УЗИ в оценке фиброзных изменений ПЖ соответствуют данным морфологических исследований: показатель участков фиброза паренхимы ПЖ (FS) ( $r = 0,91$ ;  $p = 0,03$ ) и показатель плотности паренхимы (g) ( $r = 0,94$ ;  $p = 0,05$ ).

4. Морфологическая картина фиброзных изменений ПЖ не зависит от формы заболевания и характеризуется легкой (I) степенью фиброза у 6,6% больных, умеренной (II) - у 20,0%, выраженной (III) - 16,7%, полным фиброзом (IV) - 56,7%. Установлены различные механизмы апоптоза в экзо- и эндокринной частях ПЖ - проапоптотическая протеаза ДНК-аза I экспрессируется в цитоплазме ацинарных клеток, а эндонуклеаза-G в части инсулярных клеток и в эпителии протоков. Ранним маркером апоптоза является транслокация ДНК-азы I из цитоплазмы в ядро ацинарной клетки.

5. Прогрессирование панкреатита, стойкий болевой синдром и развитие предкарциномного состояния железы обусловлены расширением протоков, появлением в них кальцинатов, окутыванием соединительной тканью безмиелиновых нервов, наличием дисплазии и сквамозной метаплазии эпителия протоков. При тяжелом течении ХП наблюдается последовательное развитие перидуктального, перилобулярного и внутридолевого видов фиброза, что сопровождается нарастанием экспрессии коллагена и приводит в конечном итоге к циррозу паренхимы железы.

6. Хроническое воспаление сопровождается дисфункцией системы иммунитета, для больных III и IV групп характерна дисфункция клеточного иммунитета (по ФРИС), а II и III групп - гуморального, то есть уровень иммунных расстройств усиливается при длительном течении заболевания. Вместе с этим нарушается цитокиновая регуляция иммунокомпетентных клеток, что проявляется повышением уровня литостатина (REG-1 $\alpha$ ) в 8,7 раз (более значительно у больных фиброзно-паренхиматозным ХП (III) и ХП, осложненным

псевдокистой (IV) ( $p < 0,001$ ), и лактоферрина в 18,7 раз (более значительно у больных обструктивным (I) и кальцифицирующим (II) ХП ( $p < 0,001$ ). Уровень провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ ) достоверно выше у больных I и IV групп ( $p < 0,001$ ), содержание TGF- $\beta 1$  - во II и III ( $p < 0,001$ ). Для больных II и III групп характерно достоверно снижение уровня белка-рецептора апоптоза CD95 + ( $p < 0,01$ ).

7. Кальцинаты протоков / кальцификаты паренхимы ПЖ выявлены при уровне коэффициента кальцификации (REG-1 $\alpha$  / лактоферрин) меньше 0,5. При уровне коэффициента 0,5-1,0 - высокая вероятность камнеобразования, а при значении его 1,5 и выше - низкая.

8. Для подавляющего большинства больных ХП характерны эндотоксемия (уровень МСМ повышен у 67,8%,  $p < 0,001$ ), активация фиброзных процессов (ОП<sub>бсв</sub> - у 81,6% ( $p < 0,001$ ), ГК - 75,0%, ( $p < 0,02$ ) и ГА - 50,9% ( $p < 0,001$ )), активация процессов перекисного окисления липидов (90,0%), чаще у больных I и II групп (по МДА - 72,7% и 67,7%, ИДС $\alpha$  - 80,0% и 70,6%, ДК $\alpha$  - 80,0% и 94,3%, ОДК $\beta$  - 40,0% и 83,3%, соответственно). Об активном фиброзировании паренхимы ПЖ и нарушении транспорта Са свидетельствовало достоверное снижение его содержания у всех больных ( $p < 0,0001$ ), причем чаще - у пациентов с кальцифицирующим ХП (II группа) (61,2%,  $\chi^2 = 0,63$ ,  $p = 0,43$ ).

9. От уровня эндогенной интоксикации (МСМ -  $r = 0,78$ ;  $p = 0,01$ ), метаболических изменений Са ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,028$ ), Х-ЛП ( $r = 0,76$ ;  $p = 0,03$ ) и нарушений АОЗ (СОД -  $r = 0,77$ ;  $p = 0,04$ ) и перекисного окисления липидов (МДА -  $r = 0,62$ ;  $p = 0,032$ ) зависели значительные структурные изменения ПЖ, которые выявлялись при ЭРХПГ, УЗИ, КТ и приводили к снижению функциональной способности ПЖ (ГН $\beta$  -  $r = 0,59$ ,  $p = 0,02$ ,  $r = 0,62$ ,  $p = 0,03$ ,  $r = 0,70$ ;  $p = 0,03$  соответственно). Корреляционными связями между показателями иммунной системы (TGF-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , REG-1 $\alpha$ , CD 3+) и биохимическими маркерами фиброирования (ОП<sub>бсв</sub> -  $r = 0,63$ ,  $p = 0,002$ , ГА -  $r = 0,71$ ,  $p = 0,007$ ), эндогенной интоксикации (МСМ -  $r = 0,84$ ;  $p = 0,001$ ), ПОЛ-АОЗ ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,001$ ), холестаза ( $r = 0,76$ ,  $p = 0,0001$ ), метаболических нарушений (Са -  $r = 0,95$ ;  $p$

= 0,0008) установлено взаимовлияние иммунных факторов, показателей оксидативного стресса, нарушений билиарного тракта в развитии и течении ХП. Такие корреляционные взаимосвязи характерны для прогрессирования заболевания.

10. Маркерами прогрессирования хронического панкреатита являются: значение коэффициента кальцификации (REG-1 $\alpha$  / лактоферрин) 0,5-1,0; транслокация ДНК-азы I из цитоплазмы в ядро ацинарной клетки; активация коллагенообразования (снижение отношения ОП<sub>бсв</sub> / ГК ниже 0,5), рост уровня активаторов фиброза (TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ ), интенсификация процессов ПОЛ (МДА).

11. На модели панкреатита установлена динамика морфологических изменений в ткани ПЖ крыс, которые характерны для воспаления с хронизацией патологического процесса, фиброзированием паренхимы в зонах ее атрофии и активацией внешнесекреторной функции железы. Применение глутаргина способствует снижению уровня продуктов перекисного окисления липидов, улучшает состояние системы антиоксидантной защиты и нормализует метаболизм коллагена.

12. Включение в лечебный комплекс больных ХП аутоцитокинов, глутаргина и вихревого импульсного магнитного поля (ВИМП) позволяет повысить эффективность лечения за счет коррекции цитокинового профиля (снижение уровня TGF- $\beta$ 1,  $p < 0,05$ , REG-1 $\alpha$   $p < 0,001$ ), показателей липероксидации (снижение концентрации субстратов ПОЛ в  $\alpha$ -фазе, ( $p < 0,05$ ), эндогенной интоксикации (МСМ,  $p < 0,001$ ), оптимизации АОЗ, улучшения общего состояния и качества жизни больных ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе клинического обследования больных хроническим панкреатитом необходимо учитывать этиологию, морфологические формы, степень тяжести структурных изменений поджелудочной железы и стадию заболевания, так как оценка этих факторов позволяет судить о выраженности нарушений функционального состояния поджелудочной железы и определить тактику лечения.

2. Для диагностики кальцифицирующего и осложненного псевдокистой ХП применяется УЗИ, для диагностики других форм ХП необходимо дополнительно применять КТ и, при необходимости, ЭРХПГ. При выявлении по данным УЗИ показателя фиброза паренхимы ПЖ (FS) от 2 мм и более ( $r = 0,91$ ;  $p = 0,03$ ) и плотности паренхимы (g) от 12 ед. и более ( $r = 0,94$ ;  $p = 0,05$ ) устанавливается высокий уровень фиброза ПЖ (на основании полученных корреляционных связей с данными морфологических исследований).

3. Определение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ ), маркера фиброзных процессов TGF- $\beta$ 1, маркеров кальцификации - литостатина (REG-1 $\alpha$ ) и лактоферрина рекомендуется включать в комплексное обследование больных ХП, повышенные уровни которых должны рассматриваться как неблагоприятные прогностические критерии и являются основанием для формирования групп повышенного риска осложнений заболевания. Динамический контроль этих показателей дает возможность оценки эффективности проведенного лечения хронического панкреатита.

4. Для прогнозирования развития кальцинатов протоков / кальцификатов паренхимы ПЖ рекомендуется определять коэффициент кальцификации (REG-1 $\alpha$  / лактоферрин). При значениях его 0,5-1,0 - высокая вероятность камнеобразования, а при коэффициенте 1,5 и выше - низкая.

5. Для оценки дисфункции сфинктера Одди при ХП рекомендуется применять способ ультразвуковой диагностики со стимуляторами панкреатической секреции: после УЗ оценки состояния ПЖ, последовательно в/в

вводить 2,4% водный раствор эуфиллина в количестве 10,0 мл и 10,0% водный раствор глюконата кальция в количестве 10,0 мл. Затем проводить УЗ мониторинг через каждые 10 мин до 60 мин с момента введения препарата. При увеличении диаметра ГПП на 25,0% и более диагностируют признаки механического препятствия в области сфинктера Одди (стриктура, конкремент, опухоль). При отсутствии динамики со стороны ГПП и при параллельном расширении холедоха после введения препаратов делают вывод о спазме в области сфинктера.

6. У больных с риском прогрессирования заболевания курс традиционной базисной терапии необходимо дополнять аутоцитокинамы (3 сеанса подкожно в дозе 100 мкг / мл на 14-16 день лечения, сеансы проводить с интервалами 3-5 дней) и глутаргином по 0,75 г три раза в сутки в течение 15-21 дней независимо от приема пищи. В случае невозможности проведения аутоцитокинотерапии больным необходимо назначить средства, которые обладают иммуномодулирующим действием (нуклеинат натрия, пентоксил).

7. Больным хроническим панкреатитом с выраженным болевым синдромом рекомендуется применять вихревое импульсное магнитное поле (ВИМП) с влиянием на проекцию поджелудочной железы и биологически активные точки (БАТ) по 5-15 минут курсом 10-15 сеансов, через 8-10 дней от начала лечения (в период затухающего обострения), продолжительность лечения 3-4 недели.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

АОЗ – антиоксидантная защита

АЦКТ – аутоцитокиноterapia

БДС – большой дуоденальный сосочек

ГА – гексозамины

ГГТ – гамаглутамилтрансфераза

ГК – гиалуроновая кислота

ГПП – главный панкреатический проток

ДКа – диеновые конъюгаты

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ж – женщины

Ж – жизнеспособность

ЖК – желчные кислоты

КА – каталаза

КЖ – качество жизни

КТ – компьютерная томография

КОЕ – колониеобразующие единицы

м – мужчины

М – среднее арифметическое выборки

МДА – малоновый диальдегид

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

МСМ – молекулы средней массы

ОЗ – общее здоровье

ОП<sub>бсв</sub> – оксипролин белковосвязанный

ОП – острый панкреатит

ПЖ – поджелудочная железа

ПЗ – психическое здоровье

ПОЛ – перекисное окисление липидов

p – уровень значимости

РФФ – ролевое физическое функционирование

Cu – медь

Ca – кальций

СОД – супероксиддисмутаза

СФ – социальное функционирование

ТГ – триацилглицерины

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФФ – физическое функционирование

X-ЛП – x-липопротеины

ХП – хронический панкреатит

ХС – холестерол

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦП – церулоплазмин

ЭР – эмоциональная роль

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ЭУЗД – эндоскопическое ультразвуковое исследование

ЯМР – ядерно-магнитно-резонансная холангиопанкреатография

$\beta$ -ЛП –  $\beta$ -липопротеины

FS – фиброз паренхимы железы

g – показатель плотности паренхимы

Ig – иммуноглобулины

IL – интерлейкины

m – стандартная ошибка среднего

PSC – звездчатые клетки

REG-1  $\alpha$  – литостатин

TGF-  $\beta$ 1 – фактор роста бета один

TNF- $\alpha$  – туморнекротический фактор роста альфа

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипенко Е.Н. Качество жизни и самооценка здоровья / Е.Н Антипенко, Н.Н. Когут // Мед. вести. – 1997. – №2. – С. 20-21.
2. Антонычев С. Ю. Исследование качества жизни больных сахарным диабетом 1-го типа / С. Ю. Антонычев, Т. В. Мохорт // Медицинская панорама. – 2003. – № 3. – С. 38–52.
3. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филиппов // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 4 (24). – С. 121–127.
4. Аруин Л. И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения / Л. И. Аруин // Клинич. медицина. – 2000. – № 1. – С. 5–11.
5. Асатиани В. С. Биохимическая фотометрия / В. С. Асатиани – М. : АН СССР. – 1957. – 475 с.
6. Аутоиммунный панкреатит. Возможна ли предоперационная диагностика? / В. И. Егоров, Г. Г. Кармазановский, А. И. Щеголев [и др.] // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2009. – № 2 (3). – С. 82–87.
7. Афанасьєв С. В. Регіональні особливості вільно-радикального окислення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих на хронічний панкреатит / С. В. Афанасьєв, О. А. Лихолат // Медич. хімія. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 33–36.
8. Ахмедов В. А. Повышение базального давления сфинктера Одди – причина развития панкреато-холедохо-пузырного и билиарно-панкреатического рефлюксов / В. А. Ахмедов, Н. А. Жуков // Рос. гастроэнтеролог. журн. – 2000. – № 4. – С. 59–64.
9. Бабич П. Н. Применение статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение второе. Применение критерия ХИ-квадрат / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2004. – № 2 (40). – С. 138–143.
10. Бабінець Л.С. Клініко-патогенетичні предиктори формування полінутрієнтної недостатності при хронічному панкреат...: автореф. дис. ...

- д-ра мед. наук : 14.01.36 / Л. С. Бабінець; В.о. Дніпропетр. держ. мед. акад., Ін-т гастроентерології АМН України.– Дніпропетровськ : Б/в, 2007.– 41 с.
- 11.Бабушкина А. В. L–аргинин с точки зрения доказательной медицины / А. В. Бабушкина //Укр. мед. Часопис. – 2009. – Т. 6, № 74. – С. 43–48.
  - 12.Бактеріологія і вірусологія: зб. нормат. док. / уряд. та голов. ред. Т.В. Марушно. – К.: МНІАЦ мед. статистики : Медінформ, 2007. – 628 с. – (Нормативно-директивні документи по спеціальності «Бактеріологія і вірусологія»)
  - 13.Беляева Н. В. Клинические особенности хронического билиарного панкреатита у больных с ожирением / Н. В. Беляева // Гастроентерологія : Міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2007. – Вип. 39. – С. 162.
  - 14.Беляева Н. В. Купирование панкреатической боли и боли, связанной с панкреатической недостаточностью / Н. В. Беляева, Н. Б. Губергриц // Билиарная боль. Боль при заболеваниях печени / Н. Б. Губергриц. — Донецк : Лебедь, 2006. — С. 238–250.
  - 15.Боль при хроническом панкреатите // Российский журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – № 1. – С. 4–8.
  - 16.Бондаренко О. А. Клинические аспекты эффективности лечения хронического панкреатита в сочетании с ожирением / О. А. Бондаренко // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 5 (67). – С. 36–40.
  - 17.Брехов Е. И. Современные методы диагностики и оперативного лечения хронического панкреатита / Е.И. Брехов, В.В. Калинин, А.Г. Шулешова, М.В. Коробов // Кремлевская медицина. – 2011. – №2. – С. 106–109.
  - 18.Бримкулов Н. Н. Применение опросника SF–36 для оценки качества жизни / Н. Н. Бримкулов, Н. Ю. Сенкевич, А. Д. Калиева // Центральноазиатский медицинский журнал. – 1998. – № 4–5. – С. 236–241.
  - 19.Буклис Э. Р. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия / Э. Р. Буклис, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 6. – С. 79–86.

20. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, П. Хьюстон. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.
21. Васильев Ю. В. Хронический панкреатит: лечение и диагностика / Ю. В. Васильев // Лечащий врач. – 2005. – № 2. – С. 10–13.
22. Велигоцкий Н. Н. Проблемы хирургического лечения хронического панкреатита / Н. Н. Велигоцкий, Д. В. Оклей // Международный мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 45–50.
23. Викел П. Статистика / П. Викел, Д. Доскманю. – М., 1983. – 42 с.
24. Винокурова Л.В. Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите: ферментозаместительная терапия, лечебное питание / Л.В.Винокурова, Е.А. Дубцова, Т.В. Попова // Лечащий врач. Гастроэнтерология. – 2012. – №2. – С. 39-44.
25. Выбор метода эндоскопического лечения псевдокистозных поражений поджелудочной железы / А. П. Седов, И. П. Парфенов А. А. Карпачев [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2008. – № 3. – С. 121–125.
26. Гаршин К.А. Изучение желудочной секреции путем определения темпа секреции водородных ионов // Лаб. дело. – 1972. – №10. – С. 579 – 581.
27. Голубев А. А. Хронический панкреатит: этиология, патогенез, клиническая картина, принципы лечения [Электронный ресурс] /– 2005. – Режим доступа: (<http://www.bestreferat.ru/referat-66808.html>)
28. Гонцарюк Д. О. Стан показників малонового альдегіда та глутатіонової системи захисту в хворих на хронічний панкреатит / Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христич, З. М. Білик // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2012. – № 1 (14). – С. 39–40.
29. Горячковский А. Н. Клиническая биохимия: Справочное пособие / А. Н. Горячковский. – 2-е изд., перераб. и доп. – Одесса: Астропринт, 1998. - 608 с
30. Гравировская Н. Г. Сонографические особенности печени и сопредельных органов при билиарной гипертензии и холестазах / Н. Г. Гравировская //

- Гастроентерологія : Міжвідомчий зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37, С. 194.
31. Грубник В. В. Лапароскопические вмешательства по поводу кист поджелудочной железы / В. В. Грубник, А. С. Дюжев, Р. Ю. Вододюк // Клінічна хірургія. – 2009. – № 7–8. – С. 18–20.
32. Губергриц Н. Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: этиопатогенетические варианты и лечение / Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 3 (13). – С. 24–33.
33. Губергриц Н. Б. Клинико–патогенетическое обоснование эффективности «Гастромакса» при хроническом рецидивирующем панкреатите / Н. Б. Губергриц, К. Н. Слесарева // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 5 (31). – С. 9–20.
34. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. – Донецк : ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.
35. Губергриц Н. Б. Лабиринты панкреатологии / Н. Б. Губергриц, А.Д. Зубов, П.Г. Фоменко, Г.М. Лукашевич // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2012. – № 4. – С. 8–15.
36. Губергриц Н. Б. Лабораторная диагностика заболеваний поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2009. – № 2 (3). – С. 37–51.
37. Губергриц Н. Б. Лекарственный панкреатит: патогенез, классификация, диагностика, лечение / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, А.Е. Ключков // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2011. – № 3. – С. 16-20.
38. Губергриц Н. Б. Поджелудочная железа при инфекционных и паразитарных заболеваниях / Н. Б. Губергриц. – Донецк : ООО «Лебедь», 2008. – 224 с.
39. Губергриц Н. Б. Практическая панкреатология / Н. Б. Губергриц. – М. : 4ТЕ АРТ, 2008. – 319 с.
40. Губергриц Н. Б. Хронический алкогольный панкреатит : пособие для врачей / Н. Б. Губергриц, Ю. А. Загоренко. – Донецк, 2008. – 54 с.

41. Губергриц Н. Б. Хронический панкреатит. Лечение / Н. Б. Губергриц // Лікування та діагностика. – 2002. – №. 4. – С. 34–41.
42. Губергриц Н. Б. Хронический панкреатит. Современные методы диагностики / Н. Б. Губергриц // Лікування та діагностика. – 2002. – № 4. – С. 47–58.
43. Губергриц Н. Б. Является ли хронический панкреатит предраковым заболеванием? / Н. Б. Губергриц, О. А. Голубова // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 6 (56). – С. 108–115.
44. Губергриц Н.Б. Возможности препарата «Октра» в купировании абдоминальной боли при хроническом панкреатите / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, Н.В. Беляева // Сучасна гастроентерологія. – 2012. - №4(66). – С 55-62.
45. Дегтярева И. И. Патогенез хронического панкреатита и патофизиологическая оценка нарушения и компенсации экзокринной функции поджелудочной железы / И. И. Дегтярева, Г. В. Оседло : материалы V Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины [“Заболевание поджелудочной железы”], (Киев, 14 марта 2003 г.). – К., 2003. – С. 6–11.
46. Дегтярева И.И Клиническая гастроэнтерология / И.И. Дегтярева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 616 с.
47. Диагностика аутоиммунного панкреатита: опыт клиники Мейо / S. T. Chari, T. C. Smyrk, M. J. Levy [et al.] // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 258–265.
48. Диагностика и лечение псевдокист поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Обзор (опубликовано в журнале Pancreas, 2008, Vol. 36, № 2, P. 105–112) / А. Н. Aghdassi, J. Mayerle, M. Kraft [et al.] ; пер. и ред. – проф. Н. Б. Губергриц // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2009. – № 1 (2). – С. 30–37.
49. Диагностическое значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита / Л. В. Винокурова. О.

- И. Березина, В. Н. Дроздов [и др.] // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2012. – № 2 (15). – С. 36–39.
50. Дифференциальная диагностика и принципы терапии различных форм панкреатита и панкреонекроз / Ю. В. Лузганов, Н. Е. Островская, В. А. Ягубова, К. С. Шкиря [Электронный ресурс] // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 13. – С. 27. – Режим доступа к журн. : <http://medi.ru/doc/091121.htm>.
51. Дорофеев А. Э. Механизмы панкреатической боли и методы ее купирования / А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 3 (65). – С. 97–102.
52. Достижения европейской панкреатологии (по материалам 42-й встречи Европейского клуба панкреатологов) // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 134–139.
53. Дронов О. І. Морфологічні особливості гострого панкреатиту / О. І. Дронов, І. О. Ковальська, Є. Р. Денека // Клініч. хірургія. – 2006. – № 9. – С. 26–29.
54. Дука Р. В. Стан травлення у хворих з ускладненими формами хронічного панкреатиту / Р. В. Дука // Медичні перспективи. – 2003. – № 4 (9). – С. 57–60.
55. Дьякова А. М. Исследование внешней секреции поджелудочной железы при эндоскопической катетеризации ее протока / А. М. Дьякова, В. И. Иванова // Сов. мед. – 1988. – № 6. – С. 33–34.
56. Ендоскопічне трансмуральне та транспапілярне дронування псевдокіст підшлункової залози / М. Ю. Ничитайло, П. В. Огородник, О. П. Кондратюк [та ін.] // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2010. – № 2. – С. 43–44.
57. Енюков И. С. Методы, алгоритмы, программы багатомірного статистичного аналізу / И. С. Енюков. – М. : Фінанси і статистика, 1986. – 86 с.
58. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей Страсбург, 18 березня 1986 р. [Електронний режим] European Treaty Series/123 // Збірка договорів Ради

Європи. – К. : Парламентське видавництво, 2000. – Режим доступу : [http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/994\\_137](http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/994_137)

59. Жуков Е. Н. Поли- и мононуклеарные фагоциты в механизмах хронического воспаления и развития фиброза в поджелудочной железе / Е. Н. Жуков // Терапевт. арх. – 1999. – № 3. – С. 28–31.
60. Жуков Е. Н. Участие цитокинов и роль билиарно-панкреатического рефлюкса в механизмах обострения и хронизации рецидивирующего панкреатита / Е. Н. Жуков, Н. В. Ширинская, В. А. Ахмедов // Терапевт. арх. – 2004. – № 2. – С. 11–14.
61. Звягинцева Т. Д. Хронический панкреатит и коррекция синдрома абдоминальной боли / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 3 (41). – С. 60–63.
62. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы // Рос. мед. журн. – 2017. – Т. 27 № 2. – С. 54-80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-2-54-80>
63. Иммунология. Методы исследований / под ред. И.Лефковитса и Б. Перниса // М.: Мир. – 1983. – С. 188–212. 90.
64. Исследование содержания короткоцепочечных жирных кислот у больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы и без нее / О. Н. Минушкин, М. Д. Ардатская, А. В. Сергеев, Л. В. Масловский // Рос. мед. журн. – 2003. – № 6. – С. 35–37.
65. Казюлин А. Н. Хронический билиарнозависимый панкреатит : учебно-методическое пособие / А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР, 2005. – 45 с.
66. Калинин А. В. Хронический панкреатит: этиология, классификация, клиника, диагностика и лечение / А. В. Калинин, А. И. Хазанов, В. Н. Спесивцев. – М.: Медицина, 1999. – 44 с.

67. Каменский А.А. Оксид азота и поведение / А.А. Каменский, К.В. Савельева. – М.: Изд-во НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН, 2002. – 156 с.
68. Камышников В. С. Справочник по клинико–биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников [2 т.]. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс–информ, 2009. – 896 с.
69. Кан В. К. Холестаза: новое в патогенезе, диагностике и лечении / В. К. Кан // Рос. журн. гастроэнтеролог., гепатол., колопроктол. – 1997. – Т. 7. – № 3. – С. 25–29.
70. Качество жизни и ферментная заместительная терапия препаратом Эрмиталь у больных хроническим панкреатитом / Л. В. Винокурова, О. И. Березина, И. Е. Трубицина [и др.] // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2011. – № 2 (11). – С. 29–31.
71. Кендзерская Т. Б. Изменение уровня некоторых провоспалительных цитокинов и экспрессия Fas/APO –1 (CD95) на лимфоцитах периферической крови у пациентов с хроническим панкреатитом пожилого и старческого возраста / Т. Б. Кендзерская : материалы III регионарной науч. – практ. конф. с международным участием / [“Третьи Геллеровские чтения ”], (Хабаровск, 30–31 октября 2002 г.) // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2002. – № 1. – С. 153–159.
72. Кендзерська Т. Б. Апоптоз у патогенезі хронічного панкреатиту у пацієнтів похилого віку з супутньою ішемічною хворобою серця / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христич // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – Т. 9, № 3. – С. 88–91.
73. Кендзерська Т. Б. Морфологічні зміни підшлункової залози при ішемічній хворобі серця / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христич, В. Т. Бачинський // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2009. – № 1 (2). – С. 75–78.
74. Клименко А.В. Анализ причин хронического панкреатита у оперированных больных // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т 13, № 4. – С 108-109.

75. Клиническая гастроэнтерология: Протоколы диагностики и лечения / Бойко Т.И., Гравировская Н.Г., Майкова Т.В. [и др.] – Днепропетровск: Журфонд, 2003. – 299 с.
76. Клинические и генетические характеристики наследственного панкреатита в Европе / N. Howes, M. M. Lerch, W. Greenhalf [et al.] // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 249–257.
77. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 208 с.
78. Клиническое наблюдение кольцевидной поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, А. Г. Гринцов [и др.] // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2012. – № 1 (14). – С. 41–42.
79. Клочков А. Е. Тактика лечения лекарственного панкреатита, вызванного противотуберкулезными средствами / А. Е. Клочков, Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 5 (67). – С. 31–35.
80. Кожухарь Н.П. К методике определения гастромукопротеинов в желудочном соке / Н.П. Кожухарь, И.И. Шелекетина, А.Ф. Минко, А.И. Руденко // Гастроэнтерология: Вып. 19. – 1987. – С. 23–25.
81. Колб В. Г. Справочник по клинической химии. / В. Г. Колб, В. С. Камышников – М.: Беларусь, 1982. – 368 с.
82. Колкіна В.Я. Психосоматичний статус та якість життя хворих на хронічний панкреатит на тлі хронічного бронхіту після стаціонарного лікування / В.Я. Колкіна // Укр. мед. альманах. – 2006. – № 4. – С. 58-64.
83. Коротько Г. Ф. Секреция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько. – М.: Триада – X, 2002. – 224 с.
84. Лазебник Л. Б. Роль оксида азота (NO) в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов, Е. Н. Барышников // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 4–11.
85. Лечебное применение сандостатина у больных с хроническим панкреатитом / Ю. А. Филиппов, Л. Я. Мельниченко, Р. М. Гладкова, Л. И. Хвостова //

- Гастроентерология : міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2003. – Вип. 34. – С. 311–317.
86. Лечение хронического панкреатита: резекция в сравнении с дренированием. Отдаленные результаты рандомизированного исследования / Tim Strate, Kai Bachmann, Philipp Busch [et al.] // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 266–271.
87. Лимфоцитотоксический тест как метод идентификации субпопуляций Т-лимфоцитов моноклональными антителами / А. М. Сочнер, И. Е. Бельченко, А. М. Бурштейн [и др.] // Лаборат. дело. – 1989. – № 3. – С. 29–32.
88. Линевский Ю. В. Иммунологические механизмы в развитии хронического панкреатита : Обзор / Ю. В. Линевский, Н. Б. Губергриц, Е. А. Губергриц // Сов. мед. – 1991. – № 10. – С. 33–36.
89. Логинов А. С. Скрининг–метод определения общей липолитической активности крови / А. С. Логинов, К. Ю. Асташенкова // Лаб. дело. – 1986. – № 8. – С. 463–466.
90. Лупальцев В. И. Тактика лечения больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы и их осложнениями / В. И. Лупальцев, Г. Д. Доценко // Український журнал хірургії. – 2011. – № 3 (12). – С. 66–69.
91. Лушников Е. Ф. Апоптоз клеток: морфология, биологическая роль, механизмы развития / Е. Ф. Лушников, В. М. Загребин // Архив патологии. – 1987. – Т. 49. – С. 84–89.
92. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы: практическое руководство / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. – М.: ГЭОТАР – медицина, 2009. – 736 с.
93. Маев И. В. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 5. – С. 1–7.
94. Маев И. В. Литостатин: современный взгляд на биологическую роль и патогенез хронического панкреатита / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // РЖГГК. – 2006. – № 5. – С. 4–9.

95. Маев И. В. Теории и гипотезы патогенеза хронического панкреатита / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 2. – С. 11–17.
96. Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. – М.: Изд-во «Медицина», 2005. – 240 с.
97. Маев И. В. Хронический панкреатит с точки зрения терапевта: современные подходы к диагностике и лечению / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // Для тех кто лечит. – 2007. – № 6. – С. 4–63.
98. Маев И. В. Хронический панкреатит: рекомендации практическому врачу / И. В. Маев. – Киев, 2007. – 80 с.
99. Мамошин А. В. Возможности инвазивной ультразвуковой диагностики острого панкреатита [Электронный ресурс] / А. В. Мамошин // Медицинский журнал «SonoAce-Ultrasound». – 2006. – № 15. – Режим доступа к журн. : <http://www.medison.ru/si/art247.htm>.
100. Махов В. М. Этиологические аспекты диагностики и лечения хронического панкреатита / В. М. Махов // Российский мед. журн. – 2002. – № 2. – С. 3–8.
101. Мельничук З. А. Роль еритроцитарної ланки гемостазу у виненкненні мікроциркуляторних розладів при хронічному панкреатиті / З. А. Мельничук // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 2–3. – С. 77–79.
102. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клиническая лаб. диагностика. – 2005. – №6. – С. 15 – 18.
103. Минимальная стандартная терминология в эндоскопии пищеварительной системы : пособие для врачей / Е. Д. Федоров, С. Ю. Орлов, П. Л. Чернякевич [и др.]. – М. : ЗАО «Бизнес-школа «Интел-Синтез», 2001.–80 с.
104. Минушкин О. Н. Болезни поджелудочной железы: Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов / О. Н. Минушкин, Л. В.

- Масловский // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – Режим доступа к журн.: [http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/05\\_06/444](http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/05_06/444)
105. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит / О. Н. Минушкин // Терапевт. арх. – 2001. – № 1. – С. 62–65.
106. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация / О. Н. Минушкин // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 53–56.
107. Морфологические и функциональные аспекты в хирургическом лечении хронического панкреатита / О. Б. Зубков, А. С. Сон, Ю. Н. Кошель [и др.] // Хірургія України. – 2002. – № 2. – С. 37–38.
108. Морфофункциональные особенности эндокринных клеток желудка при хроническом билиарном панкреатите / М. А. Осадчук, Т. Е. Липатова, И. М. Кветной, В. И. Балашов // Клинич. медицина. – 2001. – № 9. – С. 39–41.
109. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко [2-е изд.]. – М.: Медицина, 2002. – 544 с.
110. Николайчук В. В. Способ определения «средних молекул» / В. В. Николайчук, В. М. Моин, В. В. Кирковский // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 13–16.
111. Никонов Е. Л. Патолофизиология фиброгенеза и стратегия антифиброзной терапии хронических заболеваний печени [Электронный ресурс] / Е. Л. Никонов, Ю. Е. Рогачиков. – Режим доступа : [www.rusmg.ru/php/content.php?id=2442](http://www.rusmg.ru/php/content.php?id=2442)
112. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – М.: Олма-Медиа групп. – 2007. – 320 с.
113. Овсянникова Л. М. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС : метод. рек. / Л. М. Овсянникова, С. М. Альохіна, О. В. Дробінська. – К., 1999. – 6 с.

114. Окле́й. Д.В. Хи́рургічне лікуванн́я хро́нічного панкреатиту, ускладненого псевдокістою, з застосуванням малоінвазивних методик [Текст] : Автореф. дис... канд. мед. наук / Д.В. Окле́й. – Д. : [б. в.], 2007. – 20 с.
115. Орлова Л. П. Ультразвуковая семиотика заболеваний поджелудочной железы / Л. П. Орлова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1987. – № 1. – С. 54–58.
116. Осадчук Т. К. Исследование оксипролина в желудочном соке и его диагностическое значение / Т. К. Осадчук, Ю. К. Мотин, М. А. Осадчук // Лаб. дело. – 1982. – № 4. – С. 16-18.
117. Особенности комплексного лечения больных с болевой формой хронического панкреатита / Ю. В. Иванов, Н. А. Соловьев, А. И. Пастухов [и др.] // РЖГГК. – 2006. – № 4. – С. 54–57.
118. Особливості гістоструктури підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит / О. О. Крилова, М. С. Опихайло, Ю. А. Гайдар [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 6 (56). – С. 39–46.
119. Охотников О. И. Эхо-семиотика деструктивного панкреатита / О. И. Охотников, С. Н. Григорьев, М. В. Яковлева // Актуальные вопросы хирургической гастроентерологии. – Курск, 2003. – С. 30–32.
120. Оценка иммунного статуса человека при массовых исследованиях. Методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, В. В. Пинегин [и др.] // Иммунология. – 1992. – № 6. – С. 51–63. 89.
121. Паклина О.В. Морфогенез хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы : автореферат дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / О.В. Паклина; каф. патанатомии ГОУ ВПО РГМУ. – Москва, 2009. – 36 с.
122. Пасиешвили Л. М. Биологическая сущность апоптоза при хроническом цитомегаловирусном панкреатите / Л. М. Пасиешвили, А. А. Заздранов // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 1 (15). – С. 46–48.

123. Патогенез острого панкреатиту – нові погляди на стару проблему/ М.П. Павловський, С.М. Чуклін, А.А. переяслов, Я.Б. Децик // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ, 2000. – вип.. 31. – С. 67-72.
124. Питер Бэнкс. Панкреатит / Питер Бэнкс. – М. : Медицина, 1982. – 207 с.
125. Псевдокисты ПЖ при рецидивирующем панкреатите : традиционная и минимально инвазивная хирургия / эндотерапия. Проблемы выбора стратегии лечения. / И. В.Данилов, В. П.Глабай, В. Г.Зурабиани [и др.] // Клінічна хірургія. – 2011. – № 1. – С. 35–40.
126. Рандомизированное контролируемое исследование применения антиоксидантов для уменьшения боли при хроническом панкреатите / Р. Bhardwaj, Р. К. Garg, S. К. Maulik [et al.] // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 272–283.
127. Ранняя диагностика хронического панкреатита / С.Е. Forsmark // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 246–248.
128. Римарчук Г. В. Диагностика и лечение хронического панкреатита у детей / Г. В. Римарчук, Т. К. Тюрина, Л. А. Васечкина // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2010. – № 8. – С. 92–97.
129. Роль экзокринной недостаточности поджелудочной железы в снижении минеральной плотности костной ткани у больных хроническим панкреатитом / И. В. Чернышова, В. Н. Дроздов, Л. В. Винокурова [и др.] // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2011. – № 2 (11). – С. 36–39.
130. Русин В. І. Ендоскопічні способи лікування справжніх псевдокіст підшлункової залози / В. І. Русин, О. О. Болдіжар, А. В. Мартяшов // Шпитальна хірургія. – 2009. – № 3. – С. 13–16.
131. Сирота Т. В. Новый подход в исследовании аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // Вопросы мед. химии. – 1999. – Т. 45, №3. – С. 263–272.

132. Склярів Є.Я. Деякі аспекти діагностики хронічного панкреатиту / Є.Я. Склярів, Н.В. Курляк, І.В. Шалько // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2010. – №2. – С 79-83.
133. Скрипник І.М. Особливості патогенезу, клінічний перебіг та обґрунтування принципів лікування пептичної виразки, асоційованої з *Helicobacter pylori* у поєднанні з хронічним панкреатитом // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 2 (8). – С.38-45.
134. Современные достижения в панкреатологии (по материалам объединённой встречи Американской и Японской ассоциации панкреатологов; Гонолулу, ноябрь 2009 года) // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 1 (51). – С. 115–120.
135. Современные представления о патогенезе, клинике, диагностике и лечении хронического аутоиммунного панкреатита / Н. Б. Губергриц, Н. В. Момот, Г. М. Лукашевич [и др.] // Therapia. – 2007. – № 9. – С. 62–68.
136. Содержание продуктов липопероксидации в крови как показатель устойчивости к инфекционно-воспалительным осложнениям трансуретральной электрорезекции предстательной железы / И. А. Волчегорский, В. Ф. Шарапов, А. Ю. Васильков, А. Н. Попов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – №1. – С. 20–22.
137. Сосунов А. А. Оксид азота как межклеточный посредник / А. А. Сосунов // Соросовский обзорный журнал. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 27–34.
138. Старостин Б.Д. Комбинированная терапия хронического панкреатита (двойное слепое плацебо-контролируемое, пилотное исследование) / Б.Д. Старостин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 3. – С.58-65.
139. Степанов Ю. М. L-аргинин : свойства, применение в медицине. токсичность и аргинин-индуцированное поражение поджелудочной железы / Ю. М. Степанов, И. В. Твердохлеб. О. Ю. Сиренко // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 3 (65). – С. 63–70.

140. Степанов Ю. М. Досвід застосування ін'єкційної форми «Ріабалу» у хворих на хронічний панкреатит / Ю. М. Степанов, С. В. Косинська // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 1 (33). – С. 66–69.
141. Степанов Ю.М. Хронічний панкреатит: біліарний механізм, чинники та перебіг / Ю.М. Степанов, Н.Г. Заїченко // Запорозький медичинський журнал. – 2012. – № 1 (70). – С. 46-50.
142. Тактика хірургічного лікування фіброзних форм хронічного панкреатиту / В.М. Ратчик, Б.Ф. Шевченко, Ю.А. Гайдар [та ін.]. // Гастроентерологія: Міжвід. зб.– Дніпропетровськ, 2011. – Вип. 45. □ С. 465-472.
143. Ткач С. М. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: естественное течение. патогенез, современные подходы к диагностике и лечению / С. М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 1 (63). – С. 127–132.
144. Ткач С. М. Практические подходы к диагностике хронического панкреатита / С. М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 1 (69). – С. 136–146.
145. Трофологічні порушення при хронічному панкреатиті і чинники їх виникнення / Л.С. Бабінець, О.С. Квасніцька, Л.М. Мігенько, О.С. Пінкевич // Вісник наук. досліджень. – 2009. – № 4. – С. 27-28.
146. Трухан Д. И. Клинико–иммунологичесие вариаты течения хронического панкреатита / Д. И. Трухан // Терапевт. арх. – 2001. – № 2. – С. 20–34.
147. Тужилин С. А. Метод определения фосфолипазы А в сыворотке крови / С. А. Тужилин, А. И. Салуэнья // Лаб. дело. – 1975. – № 6. – С. 334–335.
148. Уголев А. М. Гормоны пищеварительной системы. Физиология, патология, теория функциональных блоков / А. М. Уголев, О. С. Радбиль. – М. : Наука, 1995. – 283 с.
149. Уманский С. Р. Апоптоз: молекулярные и клеточные механизмы / С. Р. Уманский // Молекулярная биология. – 1996. – Т. 30, вып. 3. – С. 487–502.

150. Фадеенко Г. Д. Возможности селенотерапии при хроническом панкреатите / Г. Д. Фадеенко, К. А. Просоленко, Е. А. Лапшина // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 2 (64). – С. 35–41.
151. Фадеенко Г. Д. Селеносодержащие препараты в лечении больных хроническим панкреатитом / Г. Д. Фадеенко, К. Ю. Дубров // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 5 (55). – С. 69–75.
152. Фаизова Л.П. Роль цитокинов в иммунопатогенезе, оптимизации диагностики и лечения хронического панкреатита: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.05 / Л. П.Фаизова; [Место защиты: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Башкирский государственный медицинский университет"]. – Уфа, 2004.- 195 с.
153. Федів О. І. Сучасні аспекти діагностики хронічного панкреатиту / О. І. Федів, Д. О. Гонцарюк // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2009. – № 2 (3). – С. 33–36.
154. Фещенко Ю. І. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF–36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою / Ю. І.Фещенко, Ю. М. Мостовий, Ю. В. Бабійчук // Укр. пульм. журн. – 2002. – № 3. – С. 9–11.
155. Філіппов Ю. О. Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за останні 10 років (1997–2006 р. р.) / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скирда // Гастроентерологія: Міжвід. зб. наук. праць. – Вип. 40. – Дніпропетровськ, 2008. – С. 3–10.
156. Хабирова Н. Г. Особенности качества жизни у больных хроническим панкреатитом с избыточной массой тела / Н. Г. Хабирова // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2009. – № 2 (3). – С. 92–94.
157. Харченко Н. В. Гастроентерологія / Н. В. Харченко, О. Я. Бабак. – К., 2007. – 720 с.

158. Харченко Н. В. На пути серьезных преобразований гастроэнтерологической службы в Украине / Н. В. Харченко // Здоров'я України. – 2008. – № 19/1. – С. 7.
159. Хірургічне лікування псевдокіст підшлункової залози / В. І. Русин, О. О. Болдіжар, А. В. Русин, [та ін. ] // Шпитальна хірургія. – 2002. – № 4. – С. 29–33.
160. Христич Т. М. До питання про лікування оксидативного стресу у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / Т. М. Христич, Я. М. Телекі // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 3 (35). – С. 38–41.
161. Христич Т. М. Корекція показників оксидативного стресу, протиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т. М. Христич, Я. М. Текелі // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2012. – № 1 (14). – С. 37–38.
162. Христич Т. М. Роль поджелудочной железы (нейроэндокринной системы) в патогенезе метаболического синдрома / Т. М. Христич, Т. Б. Кендзерская, З. А. Мельничук // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 1 (15). – С. 10–16.
163. Христич Т. М. Хронічний панкреатит: чи є можливим застосування фізіотерапевтичних методів лікування? / Т. М. Христич, О. М. Горбачевський, Я. М. Телекі // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2009. – № 2 (3). – С. 52–54.
164. Христич Т. Н. Диагностические подходы к решению вопроса о синдроме внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / Т. Н. Христич, Т. Б. Кендзерская // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2009. – № 2 (3). – С. 24–32.
165. Христич Т. Н. Хронический панкреатит : нерешенные проблемы / Т. Н. Христич, В. П. Пишак, Т. В. Кендзерская. – Черновцы : Медуниверситет, 2006. – 280 с.

166. Христич Т. Н. Хронический панкреатит: возможные механизмы развития и хронизации / Т. Н. Христич // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 1 (57). – С. 98–102.
167. Христич Т. Н. Хронический рецидивирующий панкреатит в период острой атаки и синдром системного воспалительного ответа: патогенетические и клинические аспекты // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 4. – С. 14–17.
168. Хронический панкреатит / Я. М. Вахрушев, О. Д. Михайлова [и др.] ; Под общ. ред. Я.М. Вахрушева. – Ижевск : Ижевск. гос. мед. академія, 2006. – 220 с.
169. Хронический панкреатит и факторы, определяющие его развитие / Н. А. Жуков, В. А. Ахмедов, Н. В. Ширинская, Е. Н. Жукова // Терапевт. арх. – 2003. – № 2. – С. 73–77.
170. Циммерман Я. С. Новая международная классификация хронических панкреатитов (многофакторная классификационная система M-ANNHEIM, 2007): принципы, достоинства, недостатки / Я. С. Циммерман // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2009. – № 2 (3). – С. 55–63.
171. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит / Я. С. Циммерман // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2009. – № 1 (2). – С. 38–47.
172. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы Часть II. Клиника, диагностика, классификация, принципы лечения / Я. С. Циммерман // Клинич. медицина. – 2007. – № 2. – С. 9–13.
173. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы – Ч. I / Я. С. Циммерман. // Клинич. медицина. – 2007. – № 1. – С. 16–20.
174. Циленкова В. Г. Апоптоз / В. Г. Циленкова, Н. Н. Бескровна // Архив патологии. – 1996. – № 5. – С. 71–74.
175. Цитокиновый статус при хроническом панкреатите алкогольной и билиарной этиологии / Л. В. Винокурова, Н. С. Живаева, Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова // Терапевт. арх. – 2006. – № 2. – С. 57–60.

176. Чернобровий В. М. Роль шлункової секреції в патогенезі хронічного панкреатиту / В. М. Чернобровий, І. В. Феджага // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т.12, № 1. – С. 156–162.
177. Чернов В. Н. Методы лечения псевдокист поджелудочной железы / В. Н. Чернов, Р. Ш. Тенчурин, Ф. Э. Бентил // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – № 1 – С. 124–125.
178. Чернушенко Е. Ф. Апоптоз клеток иммунной системы и его значение в клинике / Е. Ф. Чернушенко // Мистецтво лікування. – 2007. – № 1 (037). – С. 60–63.
179. Шапошникова Ю. Н. Аутоиммунный панкреатит: особенности диагностики и лечения / Ю. Н. Шапошникова // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 1 (51). – С. 102–108.
180. Шелагуров А. А. Болезни поджелудочной железы / А. А. Шелагуров. – М. : «Медицина», 1970. – 392 с.
181. Шелекетина И.И. К методике определения активности пепсина в желудочном соке / И.И. Шелекетина, Н.П. Кожухарь, А.Ф. Минко, А.И. Руденко // Лаб. дело. – 1981. – №4. – С. 254 – 255.
182. Ширинская Н. В. Психологический статус и оценка качества жизни больных хроническим панкреатитом / Н. В. Ширинская, А. Е. Росляков // Вест. Клуба Панкреатологов. – 2009. – № 1 (2). – С. 79–82.
183. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике болезней поджелудочной железы / Ю. М. Панцирев, С. Ю. Орлов, Е. Д. Федоров, В. А. Душкина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 3. – С. 6–14.
184. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике хирургических заболеваний поджелудочной железы / Ю. Г. Старков, Е. Н. Солоднина, К. В. Шишин, Л. С. Плотникова // Хірургія. – 2008. – №1. – С. 112–114. 25.
185. Эндоскопическая характеристика большого сосочка двенадцатиперстной кишки и папиллярной области / А. М. Нечипай, А. А.

- Будзинский, Т. В. Коваленко [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 80–86.
186. Эндотелиальная синтаза оксида азота как важный фактор при экспериментальном фиброзе печени / Tung–Ming Leung, George L. Tiroe, Emily C. Liong [et al.] // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 5 (55). – С. 109–119.
187. 13C–mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis/ J. E. Dominguez Munoz, J. Iglesias–Garcia, M. Vilarino–Insua [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – № 5. – P. 484–488.
188. A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the effect of prophylactic octreotide on ERCP-induced pancreatitis / J. M. Sternlieb, C. A. Aronchick, J. N. Retig [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 87. – P. 1561–1566.
189. A national comparison of surgical versus percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts / J.M. Morton, A. Brown, J.A. Galanko [et al.] // J.Gastrointest. Surg. – 2005. – Vol. 9, №1. – P. 15–20.
190. A prospective crossover study comparing secretin–stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function testing in patients evaluated for chronic pancreatitis [Электронный ресурс] / T. Stevens, D. L. Conwell, G. Zuccaro [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2008. – Vol. 67. – P. 458–466. – Режим доступа к журн. :<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
191. A prospective pilot study of the prevalence of pancreatic disease in patients with alcohol related liver disease using faecal elastase–1 [abstract 238] / R. Bhattacharyya [et al.] // Gut. – 2011. – Vol.60 (Suppl.1). – P. 238.
192. A safe, effective, and cheap method of achieving pancreatic rest in patients with chronic pancreatitis with refractory symptoms and malnutrition / J. T. Lordan, M. Phillips, J. Y. Chun [et al.] // Pancreas. – 2009. – Vol. 38. – P. 689–692.

193. A study of pancreatic function among subjects over ninety years of age / L. Gullo [et al.] // *Pancreatology*. – 2009. – № 9. – P. 240–244.
194. Acute pancreatitis associated with the administration of ceftriaxone in an adult patient / Y. Sasaki, S. Aoki, K. Aoki [et al.] // *Nippon Shokakibyo gakkai Zasshi*. – 2009. – Vol. 100. – P. 569–575 (in Japanese).
195. Ainsworth A. P. Routinely performed endoscopic retrograde cholangiopancreatography should not be recommended for gallstone-induced acute pancreatitis / A. P. Ainsworth, L. B. Svendsen // *Ugeskr. Laeger*. – 2009. – Vol. 171. – P. 2566–2568 (in Danish).
196. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis / D. Yadav, R. H. Hawes, R. E. Brand [et al.] // *Arch Intern. Med*. – 2009. – Vol. 169. – P. 1035–1045.
197. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 115. – P. 763–764.
198. An animal model for studying endoscopic ultrasound changes of early chronic pancreatitis with histologic correlation: a pilot study / M. S. Bhutani, I. Ahmed, D. Verma [et al.] // *Endoscopy*. – 2009. – Vol. 41. – P. 352–356.
199. An endoscopic pancreatic function test with cholecystokinin–octapeptide for the diagnosis of chronic pancreatitis / D. L. Conwell, G. Zuccaro, J. J. Vargo [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2003. – № 1. – P. 189–194.
200. Analysis of duodenal drainage fluid after cholecystokinin (CCK) stimulation in healthy volunteers / D. L. Conwell, G. Zuccaro, J. B. Morrow [et al.] // *Pancreas*. – 2002. – Vol. 25. – P. 350–354.
201. Antifibrotic effect of the herbal medicine Saiko-keishi-to (TJ-10) on chronic pancreatitis in the WBN/Kob rat / S. B. Su, Y. Motoo, M. J. Xie [et al.] // *Pancreas*. – 2001. – Vol. 22, № 1. – P. 8–17.
202. Apoptosis and proliferation of acinar and islet cells in chronic pancreatitis: evidence for differential cell loss mediating preservation of islet function / A. C.

- Bateman, S. M. Turner, K.S.A. Thomas [et al.] // *Gut*. – 2002. – Vol. 50. – P. 542–548.
203. Apoptosis in Rat Spontaneous Chronic pancreatitis. Role of the Fas and Fas Ligand System / Shi–Bing SU, MD, Yoshiharu Motoo, MD, Min –Jue Xie, MD, and norio Sawabu, MD // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2001. – Vol. 46, № 1. – P. 166–175.
204. Apte M. New insights into alcoholic pancreatitis and pancreatic cancer / M. Apte, R. Pirola, J. Wilson // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 24, suppl. 3. – P. 51–56.
205. Are pancreatic calcifications specific for the diagnosis of chronic pancreatitis? A multidetector–row CT analysis / A. Campisi, G. Brancatelli, M. P. Vullierme [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2009. – Vol. 64. – P. 903–911.
206. Arends M. J. Apoptosis mechanisms and roles in pathology / M. J. Arends, A. N. Wyllie // *Int. rev. Exp. Patxol.* – 1991. – Vol. 32. – P. 223–254.
207. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas / D. G. Adler, T. H. Baron, R. E. Davila [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2005. – Vol. 62. – P. 1–8.
208. Autoimmune pancreatitis / // *Gastroenterol. Rep.* (2013) doi: <http://gastro.oxfordjournals.org/content/early/2013/03/28/gastro.got011.full>
209. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management / R.P. Sah, S.T. Chari [et al.] // *Curr Gastroenterol. Rep.* – 2012. – Vol. 14. – P. 95-105.
210. Bachem M. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans / M. Bachem, E. Schneider, H. Gross // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 115. – P. 421 – 432.
211. Barbu T. Pancreatic diseases in 2008 : What are the burning issues? / T. Barbu, A. Andren–Sandberg. – Cluj–Napoca : Casa Cartii de Stiinta, 2008. – 266 p.
212. Benedetti F. Lifetime consumption of alcoholic beverages and risk of 13 types of cancer in men: results from a case–control study in Montreal / F.

- Benedetti, M. E. Parent, J. Siemiatycki // *Cancer. Detect. Prev.* – 2009. – Vol. 32. – P. 352–362.
213. Bohus E. Temporal metabolic modeling of L-arginine induced exocrine pancreatitis / E. Bohus, M. Coen, H. C. Keun // *J. Proteom Res.* – 2008. – № 7 (10). – P. 4435–4445.
214. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency / A. B. Haaber, A. M. Rosenfalck, B. Hansen [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 21–27.
215. Camostat, an oral trypsin inhibitor, reduces pancreatic fibrosis induced by repeated administration of a superoxide dismutase inhibitor in rats / Y. Emori, T. Mizushima, N. Matsumura [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2005. – Vol. 20. – P. 895–899.
216. Can somatostatin prevent post-ERCP pancreatitis? Results of a randomized controlled trial / D. Arvanitidis, G. K. Anagnostopoulos, D. Giannopoulos [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 19, № 3. – P. 278–282.
217. Canadian credentialing guidelines for endoscopic retrograde cholangiopancreatography / Jonathon Springer, Robert Enns, Joseph Romagnuolo [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 547–551.
218. Catalano M. F. Diagnosing early-stage chronic pancreatitis: is endoscopic ultrasound a reliable modality? / M. F. Catalano // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42 [Suppl.XVII]. – P. 78–84.
219. Central vs. bilateral endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block or neurolysis: a comparative study of short- term effectiveness / A. V. Sahai, V. Lemelin, E. Lam, S. C. Paquin // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 326–329.
220. Cholecystectomy and sphincterotomy in patients with mild acute biliary pancreatitis in Sweden 1988–2003: a nationwide register study / B. Sandzen, M. M. Haapamaki, E. Nilsson [et al.] // *BMS Gastroenterol.* – 2009. – № 9. – P. 80.

221. Chowdhury R. S. Pancreatic function testing / R. S. Chowdhury, C. E. Forsmark // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2003. – Vol. 17 (6). – P. 733–750.
222. Chronic Alcohol Consumption Accelerates Fibrosis in Response to Cerulein – Induced pancreatitis in Rats / X. Deng, L. Wang, M. S. Elm [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2005. – Vol. 166, № 1. – P. 93–106.
223. Chronic pancreatitis / M. J. DiMagno, E. P. DiMagno // *Current opinion in Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 26. – P. 490–498.
224. Chronic pancreatitis / M. J. DiMagno, E. R. DiMagno // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 25. – P. 454–459.
225. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy / H. Witt, M. V. Apte, V. Keim [at al.] // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132, № 4. – P. 1557–1573.
226. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges / S. A. Ahmad, C. Wray, H. L. Rilo [et al.] // *Curr. Probl. Surg.* – 2006. – Vol. 43. – P. 127–238.
227. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels, B. Mullhaupt [et al.] // *Gut*. 2005. – Vol. 54. – P. 510–514.
228. Circulating Lipid Oxidation Products are Elevated in Patients With Early and Advanced Chronic Pancreatitis (CP) and Correlate With Endoscopic Ultrasound (EUS) Abnormalities / T. Stevens, M. P. Berk, R. Lopez [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138. – P. 391–392.
229. Clinical profile of idiopathic chronic pancreatitis in North India / D. K. Bhasin, G. Singh, S. S. Rana [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 594–599.
230. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis / G. R. Kirk, J. S. White, L. McKie [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2006. – Vol. 10. – P. 499–503.

231. Combined endoscopic ultrasound and secretin endoscopic pancreatic function test in patients evaluated for chronic pancreatitis / T. Stevens, J. A. Dumot, M. A. Parsi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55. – P. 2681–2687.
232. Comparison of autoanalyzer and back titration for measurement of bicarbonate concentration in endoscopically collected pancreatic fluid [Электронный ресурс] / Z. Xiao, R. Lopez, M. A. Parsi [et al.] // *Pancreas.* – 2011. – Vol. 40. – P. 237–241. – Режим доступа к журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20966809>
233. Comparison of biologic porcine secretin, synthetic porcine secretin, and synthetic human secretin in pancreatic function testing / L. Somogyi, S. O. Ross, M. Cintron, P. P. Toskes // *Pancreas.* – 2003. – Vol. 27. – P. 230–234.
234. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoscopic ultrasonography, and fecal elastase 1 in chronic pancreatitis and clinical correlation / O. Uskudar, D. Oğuz, M. Akdoğan, [et al.] // *Pancreas.* – 2009. – Vol. 38. – P. 503–506.
235. Comparison of two dosing regimens of gabexate in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis / E. Masci, G. Cavallini, A. Mariani [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 2182–2186.
236. Correlation of pancreatic histopathologic findings and islet in children with chronic pancreatitis undergoing total pancreatectomy and islet autotransplantation / T. Kobayashi, J. C. Manivel, V. D. Bellin [et al.] // *Pancreatology.* – 2009. – № 9. – P. 57–63.
237. Current concepts in the diagnosis and treatment of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis / S. Detlefsen, J. M. Löhr, A. M. Drewes [et al.] // *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug. Discov.* – 2011. – Vol. 5. – P. 136–149.
238. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus / N. Ewald, A. Raspe, C. Kaufmann [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2009. – Vol. 14. – P. 118–122.
239. Diaconu B. Risk factors in chronic pancreatitis / B. Diaconu // *Rom. J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 47. – P. 3–8.

240. Diagnostic performance of EUS for chronic pancreatitis: a comparison with histopathology / Andre Kheng, Robert H. Hawes, Brenda J. Hoffman [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2007. – Vol. 65, № 6. – P. 808–814.
241. Does an association exist between chronic pancreatitis and liver cirrhosis in alcoholic subjects? / L. Aparisi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 6171–6179.
242. Domínguez Muñoz J. E. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing / J. E. Domínguez Muñoz // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 233–241.
243. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study / van Santvoort H. C., Besselink M. G., de Vries F. C. [et al.] // *Ann Surg.* – 2009. – Vol. 250. – P. 68–75.
244. Effect of camostat mesilate on the expression of pancreatitis-associated protein (PAP), p8, and cytokines in rat spontaneous chronic pancreatitis / S. B. Su, Y. Motoo, J. L. Iovanna [et al.] // *Pancreas*. – 2001. – Vol. 23. – P. 134–140.
245. Effect of Octreotide Administration in the Prophylaxis of Post-ERCP Pancreatitis and Hyperamylasemia : A Multicenter, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 46–51.
246. Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes / A. Montano Loza, X. Rodríguez Lomeli, J. E. García Correa [et al.] // *Rev. Esp. Enferm Dig.* – 2007. – Vol. 99 (6). – P. 330–336.
247. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study / J. E. Domínguez-Munoz, J. Iglesias-García, M. Iglesias-Rey [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21. – P. 993–1000.

248. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer / M. Kaufman, G. Singh, S. Das [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44 (2). – P.127-134.
249. Efficacy of recombinant human interleukin-10 in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in subjects with increased risk / S. Sherman, C.L. Cheng, G. Costamagna [et al.] // *Pancreas.* – 2009. – Vol. 38. – P. 267–274.
250. Endoscopic Pancreatic Function Testing (ePFT) Using Combined Secretin and Cholecystokinin (CCK) Stimulation for the Evaluation of Chronic Pancreatitis (CP) / R. Law, M. A. Parsi, A. Costanzo, T. Stevens // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138. – P. 390.
251. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography / N. Aronson, C. R. Flamm, D. Mark [et al.] // Rockville, Md.: U. S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Healthcare Research and Quality, Blue Cross and Blue Shield Association, 2002. – 360 p.
252. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and histopathology correlation for chronic pancreatitis / G. C. Vitale, B. R. Davis, C. Zavaleta [at al.] // *Am. Surg.* – 2009. – Vol. 75 (8). – P. 649–653.
253. Endoscopic Therapy in Chronic Pancreatitis / D. M. Yew Tan, S. Sherman [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2011. – Vol. 26(4). – P. 384–399.
254. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline [Электронный ресурс] / J.-M. Dumonceau, M. Delhaye, A. Tringali [et al.] // Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309840>
255. Endoscopic ultrasonography (EUS) and fine-needle aspiration (FNA) cytology for diagnosis of chronic pancreatitis / S. Hollerbach, A. Klamann, T. Topalidis, W. H. Schmiegel // *Endoscopy.* – 2001. – Vol. 33. – P. 824–831.

256. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test and histology: correlation in chronic pancreatitis / S. Albashir, M. P. Bronner, M. A. Parsi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 2498–2503.
257. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis / D. L. Cahen, D. J. Gouma, Y. Nio [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 676–684.
258. Epinephrine sprayed on the papilla for prevention of post-ERCT pancreatitis / M. Matsushita, H. Takakuwa, N. Shimeno [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44. – P. 71–75.
259. Establishment of Animal Models for Three Types of Paancreatitis and Analyses of Regeneration Mechanisms / Sakaguchi, Yutaku MD, Inaba, Muneo PHD, Kusafuka, Kimihide MD, PhD [et al.] // *Pancreas.* – 2006. – Vol. 33 (4). – P. 371–381.
260. Etemad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 120. – P. 682–707.
261. Etiology and pathogenesis of duodenal mucosa lesion in chronic pancreatitis / L. V. Vinocurova, V. N. Drozdov, E. V. Tkachenko [et al.] // *Ter. Arkh.* – 2009. – Vol. 81. – P. 65–68.
262. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification / M. F. Catalano, A. Sahai, M. Levy [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2009. – Vol. 69. – P. 1251–1261.
263. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review / S. R. Puli, J. B. Reddy, M. L. Bechtold [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2009. – Vol. 54. – P. 2330–2337.
264. Evaluation of duct-cell and acinarcell function and endosonographic abnormalities in patients with suspected chronic pancreatitis / T. Stevens, J. A. Dumot, G. Jr. Zuccaro // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 114–119.

265. Exocrine pancreatic function in patients with end-stage renal disease / J. Griesche–Philippi, J. Otto, H. Schwörer [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2010. – Vol. 74. – P. 457–464.
266. Facilitation of Pancreatic Duct Cannulation Using a New Synthetic Porcine Secretin / B. M. Devereaux, B. S. G. A. Lehman, S. Fein [et al.] // *The American Journal of gastroenterology.* – 2002. – Vol. 97 (9). – P. 2279–2281.
267. Faecal elastase-1: lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhea / B. Fischer, S. Hoh, M. Wehler [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36. – P. 771–774.
268. Faecal elastase-1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency / P. G. Lankisch, I. Schmidt, H. König [et al.] // *Gut.* – 1998. – Vol. 42. – P. 551–554.
269. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test / [J. E. Domínguez–Muñoz, C. Hyeronimus, T. Sauerbruch, P. Malfertheiner] // *Am J Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 1834–1837.
270. Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal diseases or diabetes mellitus / K. H. Herzig, A.K. Purhonen, K.M. Räsänen, [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2011. – Vol. 11. – P. 4.
271. For the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas / B. C. Jacobson, T. H. Baron, D. G. Adler [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2005. – Vol. 61. – P. 363–370.
272. For the Standards of Practice Committee of American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas / D. G. Adler, T. H. Baron, R. E. Davila [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2005. – Vol. 62. – P. 1–8.
273. Forsmark C. E. Chronic pancreatitis and pancreatic insufficiency / C. E. Forsmark // *Current diagnosis and treatment in gastroenterology* / S. L. Friedman, K. R. McQuaid, J. H. Grendell [et al.]. [2–nd ed.]. – New York : McGraw–Hill, 2003. – P. 496–509.

274. Fredstrom S. B. Pancreatitis induced in rats by repetitive administration of L-arginine / S. B. Fredstrom, J. Jessurun, D. D. Gallaher // *Pancreas*. – 2009. – Vol. 38 (3). – P. 344–345.
275. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: A multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial / A. Andriulli, R. Clemente, L. Solmi L [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 56. – P. 488–495.
276. Gardner T. B. Relationship between patient symptoms and endosonographic findings in chronic pancreatitis / T. B. Gardner, E. M. Janec, S. R. Gordon // *Pancreatology*. – 2009. – Vol. 9. – P. 398–403.
277. Genetic mutations in a Spanish population with chronic pancreatitis / J. Mora, L. Comas, E. Ripoll [et al.] // *Pancreatology*. – 2009. – Vol. 9. – P. 644–651.
278. Glasbrenner B. Modern diagnostics of chronic pancreatitis / B. Glasbrenner, S. Kahl, P. Malfertheiner // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2002. – Vol. 14 (9). – P. 935–941.
279. Guda N. M. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of chronic calcific pancreatitis: a meta-analysis / N. M. Guda, S. Partington, M. L. Freeman // *JOP*. – 2005. – Vol. 6. – P. 6–12.
280. Hart A. R. Рак поджелудочной железы : обзор этиологических факторов / A. R. Hart, Н. Kennedy, I. Harvey // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 293–301.
281. Haskova V. Simpl method of ciculating immune complex cloteetion in human polyethilen glicol precipitation / V. Haskova, KL. Xaslik, F. Rina, I. [at al.] // *G. Immunitete farsch*. – 1978. – Vol. 154 (4). – P. 399 – 406.
282. Histological evaluation of chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy / J. Iglesias-Garcia, I. Abdulkader, J. Larino-Noia [et al.] // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – P. 1661–1662. [PMID 17047112]

283. Histopathologic correlation of endoscopic ultrasound findings of chronic pancreatitis in human autopsies / M. S. Bhutani, V. Arantes, D. Verma [et al.] // *Pancreas*. – 2009. – Vol. 38. – 820–824.
284. Huibregtse K. Complications of endoscopic sphincterotomy and their prevention / K. Huibregtse // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 961–963.
285. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis / L. Zhang, K. Notohara, M. J. Levy [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2007. – Vol. 20 (1). – P. 23–28.
286. Imai K. Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy using 22-gauge needle in diagnosis of autoimmune pancreatitis. / K. Imai, H. Matsubayashi, A. Fukutomi // *Dig Liv Dis.* – 2011. – Vol. 43. – P. 869–874.
287. Impact of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutation on the occurrence of chronic pancreatitis in Japanese patients / H. Aoyagi, T. Okada, K. Hasatani // *J. Int. Med. Res.* – 2009. – Vol. 37. – P. 378–384.
288. Influence of tobacco smoking on amylase activity in serum persons occupational exposed to heavy metals / M. Sliwinska-Mosson, H. Milnerowicz, A. Zuchniewicz [et al.] // *Przegl. Lek.* – 2008. – Vol. 65. – P. 495–497.
289. Inhibition of transforming growth factor-beta signaling by halofuginone as a modality for pancreas fibrosis prevention / O. Zion, O. Genin, N. Kawada [et al.] // *Pancreas*. – 2009. – Vol. 38. – 427–435.
290. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance / L. Czaco, P. Hegyi, Z. Rakonczay [et al.] // *Pancreatol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 351–359.
291. Intrathecal narcotic infusion pumps for intractable pain of chronic pancreatitis: a pilot series / P. Kongkam, D. L. Wagner, S. Sherman [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1249–1255.
292. Irving H. M. Alcohol as risk factor for pancreatitis / H. M. Irving, A. V. Samokhvalov, J. Rehm // *Jop.* – 2009. – Vol. 10. – P. 387–392.

293. Issues in management of pancreatic pseudocysts / D. Singhal, R. Kakodkar, R. Sud [et al.] // *JOP*. – 2006. – Vol. 7 (5). – P. 502–207.
294. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbrielli [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* – 2010. – Vol. 42 (Suppl 6). – P. 381–406.
295. Iwashita T. Use of samples from endoscopic ultrasound-guided 19-gauge fine-needle aspiration in diagnosis of autoimmune pancreatitis. / T. Iwashita, I. Yasuda, S. Doi // *Clin Gastroenterol Hepatol* – 2012. – Vol. 10. – P. 316–322.
296. Jiang F. Comparison of antioxidative and antifibrotic effects of alpha-tocopherol with those of tocotrienol-rich fraction in a rat model of chronic pancreatitis. / F. Jiang, Z. Liao, L.H. Hu // *Pancreas*. – 2011. – Vol. 40. – P. 1091–1096.
297. Joergensen M. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of First-Time Chronic Pancreatitis in Young Patients: A Nationwide Cohort Study / M. Joergensen, K. Brusgaard, D. G. Crüger, A-M. Gerdes // *Digestive Diseases and Science*. – 2010. – Vol. 55 (10). – P. 2988-2998.
298. Jones L. A. Systematic review of alcohol screening tools for use in the emergency department / A. L. Jones // *Emerg Med J*. – 2011. – Vol. 28. – P. 182-191.
299. Kamisawa T. Possibility of diagnosing early– stage chronic pancreatitis by endoscopic retrograde pancreatography / T. Kamisawa, M. Matsukawa // *J. Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 42 [Suppl.XVII]. – P. 103–107.
300. Kaw M. Serum lipase, C-reactive protein, and interleukin-6 levels in ERCP-induced pancreatitis / M. Kaw, S. Singh // *Gastrointest. Endosc.* – 2001. – Vol. 54 (4). – P. 435–440.
301. Keiles S. Identification of CFTR, PRSS1, and SPINK1 mutations in 381 patients with pancreatitis / S. Keiles, A. Kammesheidt // *Pancreas*. – 2006. – Vol. 33. – P. 221–227.

302. Kernohan N. M. Regulation of apoptosis by Bcl-2 and its related proteins: immunochemical challenger and therapeutic implications / N. M. Kernohan, L. S. Cox // *J. Pathol.* – 1996. – Vol. 179. – P. 1–3.
303. Khanna S. Endotherapy for pain in chronic pancreatitis / S. Khanna, R. K. Tandon // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1649–1656.
304. Kim H. M. Remission and relapse of autoimmune pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. / H. M. Kim, M. J. Chung, J. B. Chug // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39 (5). – P. 555-560. – 2011. – № 2 (11). – С. 16–20.
305. Kleeff J. Chronic pancreatitis: pathogenesis and molecular aspects / J. Kleeff, H. Friess, M. Korc, M. W. Buchler // *Ann. Ital. Chir.* – 2000. – Vol. 71, № 1. – P. 73 – 10.
306. Klopell G. Chronic pancreatitis: evolution of the disease / G. Klopell, B. Maillet // *Hepatogastroenterology.* – 1991. – Vol. 8. – P. 408–412.
307. Kocher H. M. Chronic Pancreatitis / H. M. Kocher // *BMJ Publishing Group. Limited.* – 2008. – Vol. 1. – P. 417.
308. Lankisch P. G. Fecal elastase-1 is not the indirect pancreatic function test we have been waiting for / P. G. Lankisch, I. Schmidt // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – Vol. 45. – P. 166–167.
309. Lankisch P. Progression from acute to chronic pancreatitis: A Physician's View / P. Lankisch // *Surgical Clinics of North America.* – 1999. – Vol. 79 (4). – P. 815–827.
310. Laurin P. Increase in nitric oxide urinary products during gluten challenge in children with celiac disease / P. Laurin, K. Falth-Magnusson, T. Sundqvist // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 55–60.
311. Leeds J. S. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease [Электронный ресурс] / J. S. Leeds, K. Oppong, D. S. Sanders // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* – 2011. – Vol. 8. – P. 405–415. – Режим доступа к журн.: <http://www.nature.com/nrgastro/journal/v8/n7/pdf/nrgastro.2011.91.pdf>

312. Li-Ling J. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials / J. Li-Ling, M. Irving // *Br. J. Surg.* – 2001. – Vol. 88 (2). – P. 190–199.
313. Löhr. J.M. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency / J.M. Löhr, M. R. Oliver, L. Frulloni // *United European Gastroenterology Journal.* – 2013. – № 8. – Режим доступа к журналу:<http://ueg.sagepub.com/content/early/2013/02/07>
314. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis / D.L. Cahen, D.J. Gouma, P. Laramée [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 141. – P. 1690–1695.
315. Low R. L. Mitochondrial Endonuclease G function in apoptosis and mtDNA metabolism: a historical perspective / R. L. Low // *Mitochondrion.* – 2003. – Vol. 2 (4). – P. 225–236.
316. Lugea A. Adaptive unfolded protein response attenuates alcohol-induced pancreatic damage. / A. Lugea, D. Tischler, J. Nguyen // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140. – P. 987–997.
317. Luttenberger T. Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis / T. Luttenberger, A. Schmid-Kotsas, A. Menke // *Lab. Invest.* – 2000. – Vol. 80 (1). – P. 47 – 55.
318. Magnetic resonance cholangio-pancreatography in asymptomatic pancreatic hyperenzymemia / L. Gullo, L. Lucrezio, L. Calculli [et al.] // *Pancreas.* – 2009. – Vol. 38. – P. 396–400.
319. Management guidelines for gallstone pancreatitis. Are the targets achievable? / H. Sanjay, S. Yeeting, C. Whigham [et al.] // *Jop.* – 2009. – № 10. – P. 43–47.
320. Management of painful chronic pancreatitis with single-dose radiotherapy / L. Guarner, B. Navalpotro, X. Molero [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 349–355.

321. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A. V. Biankin, M. R. Oliver [et al.] // *Med. J. Aust.* – 2010. – Vol. 193. – P. 461–467.
322. Mancini G. Immunochemical gucentitation of antigens by single radial diffusion / G. Mancini, A. Clubonare, S. Henemans // *Immunochemistry.* – 1965. – № 2. – 235 p
323. Moolsintong P. Pancreatic function testing is best determined by the extended endoscopic collection technique / P. Moolsintong, F. R. Burton // *Pancreas.* – 2008. – Vol. 37. – P. 418–421.
324. Morgan K. Pain control and quality of life after pancreatectomy with islet autotransplantation for chronic pancreatitis / K. Morgan, S.M. Owczarski, J. Borckardt // *J Gastrointest Surg.* – 2012. – Vol. 16. – P. 129–133.
325. MRI and S-MRCP findings in patients with suspected chronic pancreatitis: correlation with endoscopic pancreatic function testing (ePFT) / N. C. Balci, A. Smith, A. J. Momtahn / [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2010. – Vol. 31. – P. 601–606.
326. Nair R. j.. Chronic Pancreatitis / R. j. Nair, L. Lawler, M. R. Miller// *Am. Fam. Physician.* – 2007. – Vol. 76 (11). – P. 1679–1688.
327. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan / Y. Lin, A. Tamakoshi, S. Matsuno, K. Takeda // *J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol.35. – P.136–1341.
328. Neural fractalkine expression is closely lincd to pain and pancreatic neuritis in human chronic pancreatitis / G. O. Ceyhan, S. Deucker, I. E. Demir [et al.] // *Lab. Invest.* – 2009. – Vol. 89. – P. 347–361.
329. Nifedipine for prevention of post-ERCP pancreatitis: A prospective, double-blind randomized study / F. Prat, J. Amaris, B. Ducot [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 56. – P. 202–208.
330. Octreotide versus hydrocortisone versus placebo in the prevention of post-ERCP pancreatitis: A multicenter randomized controlled trial / S.

- Manolakopoulos, A. Avgerinos, J. Vlachogiannakos [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 55. – P. 470–475.
331. Oral allopurinol to prevent hyperamylasemia and acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / H. Martinez–Torres, X. Rodriguez–Lomeli, C. Davalos–Cobian [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – № 15. – P. 1600–1606.
332. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems / M. Otsuki // *J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 315–326.
333. Otsuki M. Symposium 3. Chronic pancreatitis: current problems of the diagnostic criteria / M. Otsuki // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42, [Suppl. XVII]. – P. 52–54.
334. Outcome of Patients With Type 1 or 2 Autoimmune Pancreatitis / M. Feder, Y. Le Baleur, V. Rebours [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – № 10. – P. 6151–156.
335. Owyang C. Chronic pancreatitis / C. Owyang, M. J. DiMagno // *Textbook of gastroenterology.* – Vol. 2. [5 th ed.] / T. Yamada, D. H. Alpers, A. H. Kalloo [et al.]. – Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2009. – P. 1811–1852.
336. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with chronic pancreatitis with and without diabetes mellitus / N. Singh, P. Bhardwaj, R. M. Pandey [et al.] // *Indian. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 31. – P.226–231.
337. Pancreas and liver injury are associated in individuals with increased alcohol consumption / Pace A., de Weerth A., Berna M. [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – № 7. – P. 1241–1246.
338. Pancreatic cysts : somatostatine and drainage / *Chronic pancreatitis: ed.* / L. Gullo, M .Buchler, H. Friess [et al.] // *Heidelberg.* – 2002. –Vol. 12 (1). – P. 467–470.

339. Pancreatic damage after the first episode of acute alcoholic pancreatitis and its association with the later recurrence rate / H. Pelli, R. Lappalainen – Lehto, A. Piironen [et al.] // *Pancreatology*. – 2009. – Vol. 9. – P. 245–251.
340. Pancreatic disease Increased nitric oxide excretion in patients with severe acute pancreatitis : evidence of an endotoxin mediated inflammatory response? / S. H. Rahman, B. J. Ammori, M. Larvin, M. J. McMahon // *Gut*. 2003. – Vol. 52. – P. 270–274.
341. Pancreatic Duct Obstruction Itself Induces Expression of Smooth Muscle Actin in Pancreatic Stellate Cells / S. Kishi, Y. Takeyama, T. Ueda [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 2003. – Vol. 114. – P. 6–14.
342. Pancreatic ductal abnormalities documented by secretin-enhanced MRCP in asymptomatic subjects with chronic pancreatic hyperenzymemia / P. A. Testoni, A. Mariani, S. Curioni [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1780–1786.
343. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis / N. Shafiq, S. Rana, D. Bhasin [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – CD006302.
344. Pancreatic Fibrosis in Rats and Its Response to Antioxidant Treatment / G. de las Heras-Castano, M. T. Garsia-Unzueta, A. Dominguez-Diez [et al.] // *JOP. J. Pancreas (Online)*. – 2005. – Vol. 6 (4). – P. 316–324.
345. Pancreatic fluid oxidized fatty acids (OxFA) are elevated in non-calcific chronic pancreatitis / T. Stevens, M. P. Berk, Y. M. Chung // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39. – P. 1348.
346. Pancreatic functional impairment following acute necrotizing pancreatitis: long-term outcome of a non-surgically treated series / G. Uomo, F. Gallucci, E. Madrid [et al.] // *Dig. Dis.Sci.* – 2010. – Vol. 42. – P. 149–152.
347. Pancreatic insufficiency in adult celiac disease: do patients require long-term enzyme supplementation? / K. E. Evans, J. S. Leeds, S. Morley, D. S. Sanders // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55. – P. 2999–3004.
348. Pancreatic lithostathine as a calcite habit modifier / S. Geider, A. Baronnet, C. Cerini [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1966. – Vol. 271 (42). – P. 26302–26306.

349. Pancreatic neuropathy in "neural remodeling" and altered pancreatic innervation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer / G. O. Ceyhan, I. E. Demir, U. Rauch [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 2555–2565.
350. Pancreatic response to endotoxin after chronic alcohol exposure: switch from apoptosis to necrosis? / F. Fortunato, X. Deng, L. K. Gates [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 290 (2). – P. 232–241.
351. Pandey I. Ultrasonography in staging the severity of acute pancreatitis. EUROSON`96 (abstr.) in Eur / I. Pandey, R. Grbic, N. Kovacevic // *J. Ultrasound.* – 1996. – № 4. – P. 45.
352. Partially covered self-expandable metallic stents for benign biliary strictures due to chronic pancreatitis / B. Behm, A. Brock, B. W. Clarke [at al.] // *Endoscopy.* – 2009. – Vol. 41, № 6. – P. 547–551.
353. Paulo J.A. Proteomic analysis of a rat pancreatic stellate cell line using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). / J.A. Paulo, R. Urrutia, P.A. Banks // *J Proteomics.* – 2011. – Vol. 75. – P. 708–717.
354. Pezzilli R. Chronic Pancreatitis: Early Diagnosis and Endoscopic Management of Pain / R. Pezzilli // *JOP. J. Pancreas (Online).* – 2006. – Vol. 7 (1 Suppl.). – P. 674–675.
355. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation / R. Pezzilli // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1673–1676.
356. Pezzilli R. Etiology of chronic pancreatitis: Has it changed in the last decade? / R. Pezzilli // *World J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15 (38). – P. 4737–4740.
357. Pezzilli R. Quality of life in patients with chronic pancreatitis / R. Pezzilli, A. M. Morselli-Labate, R. Ceciliato [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 37. – P. 181–189.

358. Pezzilli R. The Quality of Life in Chronic Pancreatitis: The Clinical Point of View / R. Pezzilli, L. Fantini, L. Calculli // *JOP.* – 2006. – Vol. 7. – P. 113–116.
359. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: A metaanalysis / A. Andriulli, G. Leandro, G. Niro [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2000. – Vol. 51. – P. 1–7.
360. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China : a retrospective multicenter analysis over years / L. W. Wang, Z. S. Li, S. Li [et al.] // *Pancreas.* – 2009. – Vol. 38. – P. 248–254.
361. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) / N. Ewald, C. Kaufmann, A. Raspe [et al.] // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* – 2012. – Vol. 28. – P. 338–342.
362. Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel diseases. Assessment by fecal elastase-1/ G. Maconi, R. Dominici, M. Molteni, [et al.] // *Dig. Dis.Sci.* – 2008. – Vol. 53. – P. 262–270.
363. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / J-M. Löhr, F. M. Hummel, K. T. Pirlis [et al.] // *Eur J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 1024–1031.
364. Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-inducer cholangitis: a meta-analysis / Y. Bai, F. Gao, J. Gao [et al.] // *Pancreas.* – 2009. – Vol. 38. – P. 126–130.
365. Proteomic analysis of endoscopically (endoscopic pancreatic function test) collected gastroduodenal fluid using in-gel tryptic digestion followed by LC–MS/MS / J. A. Paulo, L. S. Lee, B. Wu [ et al.] // *Proteomics Clin Appl.* – 2010. – Vol. 4. – P. 715–725.
366. R. Dominici. Fecal Elastase-1 as a Test for Pancreatic Function: a Review / R. Dominici, C. Franzini // *Clin. Chrem. Lab. Med.* – 2002. – Vol. 40 (4). – P. 325–332.
367. Recurrent pancreatitis secondary to pancreatic ascariasis / K. H. Lee, V. G. Shelat, H. C. Low [et al.] // *Singapore Med. J.* – 2009. – Vol. 50. – P. 218–219.

368. Regimbeau J. M. Management of chronic pancreatitis: endoscopy or surgery? / J. M. Regimbeau // *J. Chir.* – 2009. – Vol. 146, № 2. – P. 115–128.
369. Remer E. M. Imaging of chronic pancreatitis / E. M. Remer, M. E. Baker // *Radiol. Clin. North. Am.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1229–1242.
370. Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis : long-term results of trial / T. Strate, K. Bachmann, P. Busch [et al.] // *Gasstroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 1406–1411.
371. Review article : enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer / C. W. Imrie, G. Connett, R. I. Hall [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 3. – P. 21–25.
372. Rhim A. D. Калькулезный панкреатит и изменения показателей функции печени у молодой женщины : когда проводить эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию? / A. D. Rhim, M. L. Kochman // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 82–86.
373. S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) / A. Hoffmeister, J. Mayerle, C. Beglinger [et al.] // *Z Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 50. – P. 1176–1224.
374. Sah R. Prevalence, diagnosis and profile of autoimmune pancreatitis presenting with features of acute or chronic pancreatitis / R.P. Sah, R. Pannala, S.T. Chari [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 8 (1). – P.91–96.
375. Sahai A. V. The role of EUS for diagnosis of pancreatic cysts: observe, needle, or brush? / A. V. Sahai // *Endoscopy.* – 2010. – Vol. 42 (2). – P. 153-154.
376. Sarles H. Pathogenesis of chronic pancreatitis / H. Sarles, J. P. Bernard., I. Gullo // *Gut.* – 1990. – Vol. 31. – P. 629–632.
377. Schneider A. Animal models in alcoholic pancreatitis – what can we learn? / A. Schneider, D. C. Whitcomb, M. V. Singer // *Pancreatology.* – 2002. – Vol. 2 (3). – P. 189–203.

378. Schneider A. Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas / A. Schneider, D. C. Whitcomb // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 16. – P. 347–363.
379. Schneider A. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease / A. Schneider, J. M. Lohr, M. V. Singer // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42 (2). – P. 101–119.
380. Schwer C.I. Effects of hydrogen sulfide on rat pancreatic stellate cells. / C.I. Schwer, P. Stoll, U. Goebel // *Pancreas.* – 2012. – Vol. 41. – P. 74–83.
381. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency / O. J. Rano, P. A. Puolakkainen, L. Seppala, T. M. Schroder // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 24. – P. 688–692.
382. Serum and urine trypsinogen activation peptide in assessing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis / R. Pezzilli, A. Mariani, A. Gabbrielli [et al.] // *Pancreatology.* – 2009. – Vol. 9. – P. 108–109 (letter).
383. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis / B. Lindkvist, J. E. Domínguez-Muñoz, M. Luaces-Regueira [et al.] // *Pancreatology.* – 2012. – Vol. 12. – P. 305–310.
384. Shah A. Commentary on: Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men / A. Shah, M. J. DiMagno // *Arch. Intern med.* – 2009. – Vol. 169 (6). – P. 603–609.
385. Shah R. J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis and management of pancreatic disease / R. J. Shah, S. P. Martin // *Curr. Gastroenterol. Rev.* – 2000. – Vol. 2. – P. 133–145.
386. Shan V. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease / V. Shan, G. Lyford, G. Gores // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol.126. – P. 903–913.
387. Sherman S. Idiopathic acute pancreatitis : endoscopic to diagnosis and treatment / S. Sherman, P. Jamidar, H. Reber // *Am. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 88. – P. 1541.

388. Shimizu K. Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms / K. Shimizu, K. Shiratori // *Nippon. Naika. Gakkai. Zasshi.* – 2010. – Vol. 10 (99). – P. 36–40.
389. Siegmund E. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests – a metaanalysis. / E. Siegmund, J. M. Löhr, P. Schuff-Werner // *Z. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 42. – P. 1117–1128.
390. Singer S. J. The Molecular Organisation of membranes / S. J. Singer // *Annu Ref. Biochem.* – 1994. – Vol. 43. – P. 805–833.
391. Smoking cessation at the clinical onset of chronic pancreatitis and risk of pancreatic calcifications / G. Talamini, C. Bassi, M. Falconi [et al.] // *Pancreas.* – 2007. – Vol. 35. – P. 320–326.
392. Some Patients With Irritable Bowel Syndrome May Have Exocrine Pancreatic Insufficiency / J. S. Leeds, A. D. Hopper, R. Sidhu [et al.] // *Clin. Gastroentero. Hepatol.* – 2010. – Vol. 8. – P. 433–438.
393. Stevens T. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments / T. Stevens, D. L. Conwell, G. Zuccaro // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 2256–2270.
394. Stevens T. Update on endoscopic pancreatic function testing / T. Stevens, M. A. Parsi // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17 (35). – P. 3957–3961.
395. Stolte M. Chronische Pancreatitis / M. Stolte. – *Verh. Dtsch. Ges. Path.* – 1987. – Vol. 71. – P.175-185.
396. Suppressive effect of Herbal medicine saikokeishito on acinar cell apoptosis in rat spontaneous chronic pancreatitis / S. B. Su, M. J. Xie, N. Sawabu, Y. Motoo // *Pancreatology.* – 2007. – № 7 (1). – P. 28–36.
397. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ–C30 and QLQ–PAN26 / D. Fitzsimmons, S. Kahl, Butturini G. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 918–926.

398. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency / J. R. Taylor, T. B. Gardnet, A. K. Waljee [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. – 31. – P. 57–72.
399. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis / A. K. Waljee, M. J. DiMagno, B. U. Wu [et al.] // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P. 235–246.
400. Testoni P. A. Endoscopic Stenting in Benign Pancreatic Diseases / P. A. Testoni // *JOP. J. Pancreas (Online)*. – 2007. – Vol. (1 Suppl.). – P. 141–150.
401. Testoni P. A. Pain at 24 hours associated with amylase levels greater than 5 times the upper normal limit as the most reliable indicator of post-ERCP pancreatitis / P. A. Testoni, F. Bagnolo // *Gastrointest. Endosc.* – 2001. – Vol. 53. – P. 33–39.
402. TGF beta and the extracellular matrix in pancreatitis / F. Muller–Pillasch F., A. Menke, H. Yamoguchi H. [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 1999. – Vol. 46 (29). – P. 2751–2756.
403. The antiproliferative effect of somatostatin analogs: clinical relevance in patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours / C. Verslype, S. Carton, I. Borbath [et al.] // *Acta Gastrenterol. Belg.* – 2009. – Vol. 72. – P. 54–58.
404. The cytological spectrum of chronic pancreatitis / E. B. Stelow, R. H. Bardales, R. Lai [et al.] // *Diagn. Cytopathol.* – 2005. – Vol. 32 (2). – P. 65–69.
405. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis / M. Safdi, P. K. Bekal, S. Martin [et al.]. [Published correction appears in *Pancreas*. 2007;34:174] // *Pancreas*. – 2006. – Vol. 33. – P. 156–162.
406. The efficiency of endoscopic pancreatic function testing is optimized using duodenal aspirates at 30 and 45 minutes after intravenous secretin / T. Stevens D. L. Conwell, G. Zuccaro [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 297–301.

407. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series / V. Rebours, M. C. Boutron-Ruault, M. Schnee [et al.] // *Gut*. – 2009. – Vol. – P. 97–103.
408. The p pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases / M. Bishr Omaru, A. Lugea, A. W. Lowe, S. J. Pandol // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 50–59.
409. The pancreatitis classification of Marseilles, Rome / H. Sarles, G. Adler, R. Dani [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 24. – P. 641–642.
410. The quality of life in patients with chronic pancreatitis evaluated using the SF-12 questionnaire: a comparative study with the SF-36 questionnaire / R. Pezzilli, A. M. Morselli–Labate, L. Frulloni [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* – 2006. – Vol. 38. – P. 109–115.
411. The role of endoscopy in patients with chronic pancreatitis / D. G. Adler, D. Lichtenstein, T. H. Baron [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2006. – Vol. 63 (7). – P. 933–937.
412. The role of magnetic resonance cholangiography in the management of patients with gallstone pancreatitis / M. A. Makary, M. D. Duncan, J. W. Harmon [et al.] // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 241. – P. 119–124.
413. Tomita R. Role of nitric oxide in the colon of patients with slow-transit constipation / R. Tomita, S. Fujisaki, T. Ikeda // *Dis.Colon. Rectum*. –2002. – Vol. 45. – P. 593–600.
414. Toskes P. P. Update on diagnosis and management of chronic pancreatitis / P. P. Toskes // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 1999. – Vol. 1 (2). – P. 145–153.
415. Toskes P.P. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis / P.P. Toskes, A. Secci, R. Thieroff-Ekerdt // *Pancreas*. – 2011. – Vol. 40. – P. 376–382.
416. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial / J.

- M. Dumonceau, G. Costamagna, A. Tringali [et al.] // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 545–552.
417. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT / E. Van de Vijver, K. Desager, A. E. Mulberg [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011. – Vol. 5. – P. 361–364.
418. Trivedi C. D. Drug-induced pancreatitis: an update / C. D. Trivedi, C. S. Pitchumoni // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 39. – P. 709–716.
419. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl [et al.] // *UEG Journal*. — 2017. — Vol. 5, No 2. — P. 153–199. doi: 10.1177/2050640616684695
420. Wang G. S. Tubular complex as a source for islet neogenesis on the pancreas of diabet-prone BB rats / Wang G. S., L. Rosenberg, T. W. Scott // *Lab. Invest.* – 2005. – Vol.85 (5). – P. 675–688.
421. Ware J. E. The MOS 36-item short-form health survey: conceptual framework and item selection / J. E. Ware, C. D. Sherbour // *Med. Care*. – 1992. – Vol. 30 (6). – P. 473-483.
422. Wehler M. Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis / M. Wehler, R. Nichterlein, B. Fischer [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. –Vol. 99. – P. 138–146.
423. Wehler M. Health-related quality of life in chronic pancreatitis : a psychometric assessment / M. Wehler, U. Reulbach, R. Nichterlein [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 1083–1089.
424. Whitcomb D. C. Mechanisms of Disease: Advances in Understanding the Mechanisms Leading to Chronic Pancreatitis / D. C. Whitcomb // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* – 2004. – Vol. 1(1). – P. 46-52.
425. Won J.H. Phenotypic changes in mouse pancreatic stellate cell Ca2p signaling events following activation in culture and in a disease model of

- pancreatitis / J.H. Won, Y. Zhang, B. Ji // *Mol Biol Cell*. – 2011. – Vol. 22. – P. 421–436.
426. Yadav D. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study / D. Yadav, L. Timmons, J.T. Benson // *Am J Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 106. – P. 2192-2199.
427. Yakshe P. Хронічний панкреатит / P. Yakshe // *Медицина світу*. – 2005. – №. 2. – С. 77–87.
428. Zhang L. Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria / L. Zhang, S. Chari, T.C. Smyrk // *Pancreas*. – 2011. – Vol. 40. – P. 1172-1179.
429. Zinc status in chronic pancreatitis and its relationship with exocrine and endocrine insufficiency / [B. N. Girish, G. Rajesh, K. Vaidyanathan, V. Balakrishnan] // *JOP*. – 2009. – № 10. – P. 651–656.