МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ
КЛИНИКА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ
УМБАЛ „ЦАРИЦА ЙОАННА – ИСУЛ“ ЕАД

д-р Мила Димитрова Ковачева – Славова

ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ОПТИМИЗИРАНЕ НА ПАНКРЕАСНАТА ЕНЗИМНА ЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ, ОЦЕНКА НА НУТРИТИВНИЯ СТАТУС, СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК И КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПАНКРЕАСНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Научна специалност: Гастроентерология

Научен ръководител:

Проф. д-р Борислав Георгиев Владимиров, дм

София, 2018

Дисерационният труд е написан на 183 стандартни печатни страници, онагледен с 75 фигури и 48 таблици. Библиографията съдържа 200 заглавия, от които 4 на кирилица и 196 на латиница.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани 5 публикации и 26 участия в научни форуми.

Дисертационният труд е обсъден на заседание на научния съвет към Клиничен център по гастроентерология – Медицински университет – София на 10.05.2018г. и е насочен за официална защита пред научно жури в състав:

Председател:

Проф. д-р Борислав Георгиев Владимиров, д.м.

Членове:

Проф. д-р Асен Ненов Алексиев, д.м.

Доц. д-р Иванка Пенчева Маринова, д.м.

Доц. д-р Диана Иванова Николовска, д.м.

Доц. д-р Иван Анастасов Лалев, д.м.

Материалите по защитата са на разположение в деловодството на Клиничен център по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ ЕАД, МУ София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 23.07.2018г. от 12 ч. в аудиторията на Клиничен център по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ ЕАД, МУ-София.

Забележка: Номерата на фигурите и таблиците в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ 3

1 ВЪВЕДЕНИЕ 4

2 ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 5

3 МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ 6

4 РЕЗУЛТАТИ 14

4.1. Оценка на приеманата ПЕЗТ посредством клинична картина, ИТМ, нутритивен статус 14

4.2. Оценка на сърдечно-съдовия риск 37

4.3. Оценка на качеството на живот 59

5 ОБСЪЖДАНЕ 61

6 СТРАТЕГИЯ ЗА МОНИТОРИНГ И ПОДХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПАНКРЕАСНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ПЕН 71

7 ИЗВОДИ 73

8 ПРИНОСИ 74

9 ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 75

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

13C-MTГ Дихателен тест със смесени триглицериди

АИП Автоимунен панкреатит

АН Артериално налягане

АХ Артериална хипертония

Апо Аполипопротеин

Вит. Витамин

ИгГ4 Имуноглобумин Г4

ИПП Инхибитор на протонна помпа

ИТМ Индексна телесна маса

ЗД Захарен диабет

КС Кортикостероид

КТ Компютърна томография

МРХПГ Магнитнорезонансна холангиопанкреатография

ОМИ Остър миокарден инфакт

ОП Остър панкреатит

ПЕЗТ Панкреасна ензимна заместителна терапия

ПЕН Панкреасна екзокринна недостатъчност

ПЕФ Панкреасна екзокринна функция

ПР Панкреасна резекция

ПП Парциална панкреатектомия

ПТ Панкреасен тумор

РЕП Разход на енергия при покой

РФ Рисков фактор

РСП Ретинол-свързващ протеин

СЗО Световна здравна организация

СС Сърдечно-съдов

ССЗ Сърдечно-съдови заболявания

ССР Сърдечно-съдов риск

Т.т. Телесно тегло

ТГ Триглицериди

ТП Тотална панкреатектомия

ФЕ-1 Фекална еластаза -1

ХП Хроничен панкреатит

ATP III Adult treatment panel III

CRP C-reactive protein

FRS Framingham risk score

IU International units

GIQLI Gastrointestinal quality of life index

Min Минимална стойност

Max Максимална стойност

MUSTMalnutrition Universal Screening Tool

NS Статистически незначителна разлика

p-value Ниво на значимост

QLQ Quality of Life Questionnaire

SCORE Systemic Coronary Risk Estimation

Standart deviation (SD) Стандартно отклонение

Standart error Стандартна грешка

SIRS Системен възпалителен отговор

TC Total cholesterol

1 ВЪВЕДЕНИЕ

Панкреасната екзокринна недостатъчност (ПЕН) като усложнение на редица панкреасни заболявания е актуален проблем в наше време, пораждащ научен и медико-обществен интерес. От десетилетия се дебатира около оптималните терапевтични възможности. Фундаменталните аспекти при лечението на болни с ПЕН включват панкреасна ензимна заместителна терапия (ПЕЗТ). Оптималната ПЕЗТ позволява нормализиране на нутритивния статус като предотвратява потенциалните усложнения на ПЕН- повишен риск от остеопороза и фрактури, животозастрашаващи сърдечно-съдови инциденти, кахексия. Малнутрицията несъмнено има и неблагоприятно влияние върху качеството на живот на болните и повишава значимо смъртността.

Правилното проследяване и мониториране на пациентите с ПЕЗТ е от съществено значение за диагностицирането на субоптимална ПЕЗТ и коригирането й. Няма ясен консенсус относно определението за успех от лечението с ПЕЗТ. Необходимостта от ПЕЗТ при асимптомни пациенти е въпрос на дебат, а рандомизирани клинични проучвания по този въпрос липсват. До 70% от пациентите с малдигестия и малабсорбция в резултат на хроничен панкреатит, имат необичайно ниски хранителни параметри въпреки адекватния клиничен контрол на ПЕЗТ. Рядко в клиничната практика се извършва хранителен скрининг, позволяващ идентифицирането на пациентите в малнутритивен риск.

Сърдечносъдовите заболявания остават водещи сред причините за смърт в Европа. Няма данни за разпространението на сърдечносъдовия риск сред пациентите с панкреасни заболявания, както и стратегия за откриване на пациентите в риск в тази популацията.

Осъществяването на съвременен индивидуален подход за проследяване на пациентите с панкреасна патология с мониториране на ефекта от провежданото ензимно заместително лечение и откриването на рисковите фактори, би профилактирало последващите усложнения на ПЕН.

2 ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. Цел

Целта на дисертационния труд е да се предложи съвременен подход за проследяване и оптимизиране на терапевтичното поведение при пациенти с панкреасни заболявания (хроничен панкреатит, след остър панкреатит, панкреасен карцином, панкреасна резекция), целящо повлияване на малнутрицията и свързаните усложнения.

За постигане на така формулираната цел си поставихме следните

2.2. Задачи

1. Да се оптимизира панкреасната ензимна заместителна терапия (ПЕЗТ).

2 Да се оцени разпространението на субоптимална ПЕЗТ при безсимптомни пациенти.

3. Да се извърши хранителен скрининг за малнутриция.

4. Да се оцени качеството на живот.

5. Да се оцени сърдечно-съдовият риск.

6. Въз основа на получените резултати да се предложи съвременен протокол за мониторинг на пациенти с панкреасни заболявания, позволяващ подобрение на качеството на живот и първична и вторична профилактика на последващи усложнения.

3 МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. Материали

Подбор на клинични случаи

В настоящия дисертационен труд са включени общо 142 човека с доказана предварително панкреасна екзокринна недостатъчност (ПЕН) с различна степен на тежест, които са изследвани и проследени проспективно в Клиниката по Гастроентерология към УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ за периода 03.2014г.-10.2016г. на фона на приемана поне 3 месеца панкреасна ензимна заместителна терапия (ПЕЗТ). 58 пациента са проследени повторно след 3-12 месеца спрямо клиничната картина. Всички пациенти, включени в изследването, са информирани за целта и характера на проучването и дадоха информирано съгласие спрямо изискванията на Комисията по Етика на научните изследвания в Медицински университет- София (КЕНИМУС). Изключващи критерии са възраст под 18г., невъзможност от страна на пациента да даде информирано съгласие, бременност, липса на съдействие от страна на пациента (непопълнен въпросник, липса на медицинска и/или демографска информация, липса на лабораторни изследвания).

Средната възраст на пациентите в проучването е 52,01±14,42 години, от които 52,11% са във възрастова група над 50г. 61,97% (88/142) са мъже, 38,03% (54/142) са жени. Разпределението по диагнози е както следва: 82 пациента с хроничен панкреатит (ХП) (48 мъже, 34 жени, средна възраст 49,89±14.46, от 19 до 85г.), 30 с остър панкреатит (ОП) (20 мъже, 10 жени, средна възраст 49±14,28, от 20 до 91г.), 15 с панкреасни тумори (ПТ) (11 мъже, 4 жени, средна възраст 63,66±14,28, от 42 до 81г.) и 15 с панкреасен резекции (ПР) (9 мъже, 6 жени, средна възраст 57,93±14,28, от 42 до 68г.).

Диагнозите хроничен включително хронично-рецидивиращ панкреатит и остър панкреатит с или без усложнения (walled-off necrosic-WON) се поставиха на базата на стандартни критерии въз основа на клинични, лабораторни и образни данни спрямо описаните критериите в консенсусните документи. Хистологично верифицирани са пациентите с панкреасен рак и резицираните като при 11 от проследните е извършена панкреатико-дуоденална резекция по Whipple.

Дозата ПЕЗТ е определена спрямо консенсусните документи за всяка нозологична единица. 76 от пациентите са приемали паралелно ИПП. Повторно проследени след корекция на ПЕЗТ са 38 пациента с ХП, 13 с ОП и 8 панкреасен рак/

резекция. Краткосрочно ентерално/ парентерално хранене е осъщесевено при 9 пациента. Химиотерапия е била провеждана при 13 пациента.

3.2. Методи

3.2.1. ПЕН

ПЕН е предварително доказана и оценена посредством:

Фекална еластаза-1 (ФЕ-1): индиректен метод за определяне на ензимната концентрация на ФЕ-1 с помощта на моноклонални и/или поликлонални антитела. При стойности 100-200 μg/g фецес: лека и умерена ПЕН; <100 μg/g фецес: тежка ПЕН.

Дихателен тест със 13С-смесени триглицериди: индиректен метод, при който се измерва полученият маркиран въглероден двуокис в издишания въздух от метаболизирания маркиран субстрат. Определя се чрез мас-спектрометрия с клиничен cut-off > 29%, дефиниращ липса на ПЕН.

Секретин-усилена МРХПГ: функционална полуколичествена оценка на дуоденалното изпълване с панкреасен сок на 10-та минута след апликация на секретин. За редуцирана екзокринна функция се приемат степени 0, 1 (тежка ПЕН) и 2 (умерена ПЕН).

Абнормални нутритивни параметри: хемоглобин, албумин, РСП, преалбумин, HbA1c, мастноразтворими витамини А, Е, Д.

3.2.2. ПЕЗТ

Пациентите с лека форма на ПЕН приемат предварително назначена ензимна терапия от 25000IU на основно хранене и 10000 IU на междинните хранения, а пациентите с умерена и тежка ПЕН- 40000 IU на основно и 20000 IU на междинните хранения. При пациенти, диагностицирани с остър некротизиращ панкреатит, е стартирана ПЕЗТ включително при липса на проведен функционален тест за ПЕН. Използвани са препарати, съдържащи минимикросфери, като златен стандарт за лечение на ПЕЗТ. ПЕЗТ е приемана по време на хранене. Дадени са хранителни насоки за чести, необилни хранителни приеми, с калориен внос от 35±0,9 ккал/ кг/ ден, включващ протеинов прием от 1,0-1,5 г / кг телесно тегло /ден като 30% -40% от калориите са под формата на мазнини, доставени основно от богати на растителни мазнини храни. При част от пациентите е включен и ИПП. Всички пациенти са проследени клинично, лабораторно и при необходимост образно минимум три месеца след стартиране на терапията и при спазване на хранителен режим. В случаите на

субоптимална ПЕЗТ въпреки съучастието на пациента, дозата се увеличава/ коригира спрямо съвременните консенсуси.

Повторно проследените пациенти са мониторирани отново чрез клинични и лабораторни методи 3-12 месеца след коригиране на ПЕЗТ и включване на ИПП.

Краткосрочно ентерално/ парентерално хранене е проведено при пациенти със загуба на телесно тегло въпреки максимална доза ПЕЗТ, остри усложнения, които налагат артифициалната нутриция, предоперативно в случаи на умерена-тежка малнутриция.

3.2.3. Клинични методи по задача 1, 2, 3

- Снета е стандартна анамнеза и е извършен физикален преглед при всички пациенти като са оценени: болковата симптоматика, честотата и характеристика на дефекацията като за суспектна стеаторея се приема наличието на обемисти, кашави, „плуващи“, мазни, със зловонна миризма изпражнения, редукцията на телесно тегло без спазване на диети, алкохолна консумация и тютюнопушене, ко-морбидитет: ЗД, ССЗ, жлъчно-каменна болест.

- Антропометрични показатели чрез ръста и теглото. Пациентите бяха с леки дрехи и без обувки. Изчислен е индексът на телесна маса (ИТМ) чрез разделяне на теглото (кг) на ръста в метри на втора степен:

$$ИТМ=тегло\ (кг)/\ височината\ (см)^2.$$

  Пациентите са класифицирани според ИТМ, както следва:

- поднормено тегло – ИТМ < 18,5
- нормално тегло – ИТМ 18,5 — 24,99
- наднормено тегло – ИТМ 25 — 29,99
- затлъстяване – ИТМ ≥ 30,0

- Хранителен скрининг за малнутриция чрез Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) посредством ИТМ, процент редуцирано телесно тегло за последните 3-6 месеца и наличието на остро заболяване (включително и липсата на хранителен прием за повече от 5 дни). Пациентите са класифицирани според MUST като такива с нисък, среден или висок риск от малнутриция.

- Оценка на разхода на енергия при покой чрез формулата на Harris-Benedict:

$$мъже = 66.5 + (13.75 \times kg) + (5.003 \times cm) - (6.775 \times възраст)$$

жени = 655.1 + (9.563 x kg) + (1.850 x cm) - (4.676 x възраст)

- Определяне на тежестта на ХП чрез M-ANNHEIM класификацията, оценяйки абдоминалната болка, терапевтичния контрол на болката, панкреасните хирургични интервенци, екзокринната и ендокринна недостатъчност, морфологичния статус на панкреаса и наличието на тежки органни усложнения и формирайки M-ANNHEIM индекса на тежестта: A: Лека 0-5т. B: Умерена 6-10т. C: Напреднала 11-15т. D: Значителна 16-20т. E: Екзацербация > 20т.

- Оценка на локалните панкреасните усложнения при ОП посредством образни методи: перипанкреасни течни колекции, панкреасна и перипанкреасна некроза (стерилна или инфектирана), псевдокисти, walled-off некроза (стерилна или инфектирана).

3.2.4. Лабораторни методи по задача 1, 3, 5

3.2.4.1. Нутритивен статус

- Маркери за протеинова малнутриция:

Преалбумин – изследван чрез метода нефелометрия, анализатор Siemens BN ProSpec System; референтна граница – 0,2-0,4 g/L.

Ретинол-свързващ протеин (РСП)- изследван чрез метода нефелометрия, анализатор Siemens BN ProSpec System; референтна граница – 0,03-0,06 g/L.

Анализът на преалбумин и РСП е извършен в Клинична лаборатория и клинична фармакология на УМБАЛ „Александровска“.

- Мастноразвторими витамини:

Витамин Д (25-хидрокси витамин Д, сума от 25OHD3 и 25OHD2): изследван чрез LC-MS/MS метод, валидиран съгласно критериите на FDA и DEQAS, сертифициран с точност и възпроизводимост 7.5%; екстрационен добив 57-73%; линейна област 3-300 nmol/L. Дефинирани достатъчност при серумни стойности над 80 nmol/L, лека недостатъчност между 50 и 79 nmol/L, тежка недостатъчност между 25 и 49 nmol/L, дефицит - серумен 25-хидрокси витамин Д под 25 nmol/L. Анализът на витамин Д е извършен в Клинична лаборатория и клинична фармакология на УМБАЛ „Александровска“.

Витамин А: изследван чрез метода HPLC (High Performance Liquid Chromatography), референтна граница 200-1200 µg/L. Дефиниран дефицит при серумни стойности <200 µg/L; недостатъчност 200-455 µg/L.

Витамин Е: изследван чрез метода HPLC, референтна граница 5-18 mg/L. Дефиниран дефицит при серумни стойности <5 mg/L.

Витамини А и Е са анализирани в Медицинска лаборатория Labor Limbach-Германия.

3.2.4.2. Показатели за оценка на ССР

- Липиден профил

Изследвани са общ холестерол (total cholesterol (TC)), LDL, VLDL, HDL, non-HDL холестерол, триглицериди (ТГ), съотношение TC/ HDL в клинична лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“. За оценка на ССР липидните нива са класифицирани спрямо ATP III консенсуса (таблица 1):

(mmol/L)	Общ холестерол	LDL	Триглицериди
Нормални нива	<5,172	<2,586	<3,88
около/над оптималните		2,586-3,36	
Гранично високи	5,172-6,18	3,36-4,11	3,88-5,15
Високи	≥6,20	4,11-4,89	5,15-12,93
Много високи		≥4,89	>12,93

Таблица 1. Липидни нива спрямо ATP III консенсуса

Оптиманлите нива на non-HDL се приемат <3,36 mmol/L. За ниски стойности на HDL се приемат <1,03 mmol/L за мъжете и <1,29 mmol/L за жените (National Lipid Association). Висок ССР при нива на TC/HDL>6 (Канадско кардиологично дружество). American Heart Association съобщава за висок риск при стойности над 5 като за оптимални са приети 3,5. Според Framingham Heart Study при мъже нива на TC/HDL от 5 предполага умерен ССР, нива от 3,4 намаляват риска на половина, а нива от 9,6-увдояват риска. За жени тези стойности са съответно 4,4 за умерен риск, 3,3 за редуциран на половина риск, 7-удвоява риска. Високи нива на VLDL се приемат при >0,77mmol/L.

- Аполипопротеини (апо) А1 и В100

Изследвани за оценка на ССР в клинична лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“. Според Европейското кардиологично дружество за нормални

стойности на апо А1 се приемат > 120mg/dL за мъжете и >140 mg/dL за жените, за апо В<120 mg/dL. Съотношението АпоВ/АпоА1 дефинира риска от ОМИ според AMORIS и INTERHEART (таблица 2):

	Нисък риск	Умерен риск	Висок риск
Мъже	0.40-0.69	0.70-0.89	0.90-1.10
Жени	0.30-0.59	0.60-0.79	0.80-1.00

Таблица 2. Нива на АпоВ/АпоА1, дефиниращи риска от ОМИ според AMORIS и INTERHEART

- Аполипопротеин А2

Изследван за оценка на ССР чрез метода нефелометрия, анализатор Siemens BN ProSpec System; референтна граница – 0,26-0,51 g/L. Анализът на Апо А2 е извършен в в Клинична лаборатория и клинична фармакология на УМБАЛ „Александровска“.

- Аполипопротеин С3

Изследван за оценка на ССР чрез ELISA метод в плазма в Клинична лаборатория и клинична фармакология на УМБАЛ „Александровска“; референтна граница – 60-160 mcg/ml (6-16mg/dL).

- Скорови системи Framingham Risk Score (FRS) и SCORE Risk Chart (Systematic COronary Risk Evaluation)

Оценят процентния риск за фатални СС-събития след 10 години спрямо приети и описани критерии в консенсусните документи на Американската кардиологична асоциация и Европейската кардиологична асоциация. В SCORE Risk Chart, използвайки пола, възрастта, артериалното налягане, пушаческия статус и общия холестерол, ССР се дефинира като нисък <1%, умерен ≥1 and <5%, висок ≥ 5% и <10% и много висок ≥10% за фатални СС-събития след 10 години. FRS включва към изброените параметри HDL и съпътстващ ЗД и определя ССР като нисък при резултат <10%, умерен- между 10 и 19%, висок- над 20%.

3.2.4.3. Рутинно използвани лабораторни показатели

Хемоглобин, магнезий, албумин, cRP, глюкоза, HbA1c са изследвани чрез колориметрични и турбидиметрични методи в клинична лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ ЕАД.

3.2.4.4. Пробовземане

Анализите в клинична лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ ЕАД са извършени в деня на пробовземането след 12-часово гладуване. По време на същата хоспитализация е осъществено пробовземане на серум за извършване на изследвания извън Клинична лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ ЕАД чрез стандартна венепункция в епруветки тип затворена система след 12-часово гладуване. След престой на стайна температура 30 до максимум 40 минути до формирането на съсирек, пробите са центрофугирани по стандартна процедура. Полученият серум се раздели на аликвоти и последва замразяване в хладилна камера на -20◦C до деня на извършване на анализите, без да са размразявани и повторно замразявани. При повторното пробовземане след 3-12 месеца анализите в клинична лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ ЕАД и тези извън нея се извършиха от взета по едно и също време венозна кръв след 12 часово гладуване.

3.2.5. Скорост на пусовата вълна по задача 5

За оценката на ССР допълнително се измери скоростта на пулсовата вълна чрез доплерова ултрасонография на a.carotis и a.femoralis в Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ ЕАД.

3.2.6. Образни методи за задача 1, 2, 5

Морфологичните промени на панкреасната жлеза са оценени чрез абдоминална ехография, КТ, МРХПГ. Абдоминалната ехография е проведена при всички пациенти като първи образен метод в Клиника по гастроентерология към КЦГЕ, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“. КТ и МРХПГ са извършени в Отделение по образна диагностика на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ ЕАД. Степента на тежест при хроничен панкреатит (ХП) е оценена спрямо Cambridge критериите за КТ/МРХПГ (степен от I до IV) от специалист по образна диагностика.

3.2.7. Качество на живот по задача 4

Оцени се с валидиран за българската популация въпросник на European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (Европейската организация за научни изследвания и лечение на рака (EORTC)) чрез модулен подход на основните 30 въпроса (EORTC QLQ-C30) като се включи допълнителен въпрос относно стеаторея. Въпросите бяха разпределени във функционална и симптоматична скала и скала на самостоятелните параметри като на въпроси 1-28 можеше да се отговори със степен 1-4 (високи стойности са индикация за

лошо състояние на пациента), а на последните два въпроса 29 и 30 – със степен от 1-7 (високите стойности са за предпочитане). Отговорено беше на всички възникнали въпроси от страна на изследвания като беше обяснено, че няма правилни и грешни отговори.

3.2.8. Статистически методи

Статистическият анализ се осъществи с програма за статистическа обработка SPSS версия 22.0. В хода на изготвяне на дисертационния труд са използвани различни статистически методи с цел да се опишат и изследват характеристиките на изследваните показатели и да се анализират връзките и зависимостите между някои от тях. Използвани са честотни таблици и са изчислявани характеристики на едномерните разпределения по количествени признаци. Представени са графики (хистограми, кръгови диаграми, диаграми тип „кутия“ и др.) с описателна цел. Интервалните променливи са представени като средна стойност ± стандартно отклонение, ординалните променливи- като проценти. Проведени са тестове за наличие на статистически значима разлика между равнищата на показатели в различни групи по избрани признаци. Проверявани са хипотези за статистическата значимост на получените резултати. Използвани са кростабулации, за да се изследва зависимостта между качествени показатели. Хи- квадрат методът беше използван са определяне на връзка между ординалните променливи. Интервалните променливи бяха изследвани за нормалност чрез теста на Shapiro-Wilk. За променливи с нормално разпределение, различията между групите бяха изследвани с independent samples test за 2 групи и с analysis of variance (ANOVA) за повече от 2 групи. Тестът на Mann Whitney U беше използван за променливи без нормално разпределение за различия между 2 групи, а тестът на Kruskal-Wallis- за променливи без нормално разпределение с повече от 2 групи. Определени са еднопроменливи коефициенти на линейна корелация по Pearson. Представени са ROC криви, за да се оцени доколко определени показатели могат даа служат за диагностика. Изследвания релативният риск (relative risk), който представлява отношението на вероятностите за сбъдване на едно събитие сред единиците от две групи, различаващи се по даден признак, както и отношението на шансовете (odds ratio)- отношението между вероятностите едно събитие да се случи и да не се случи. Поради вероятностния характер на изводите, повечето оценки присъстват и във вид на доверителни интервали. Където е било нужно, е избрана гаранционна вероятност от 0,95, съответно риск за грешка от Първи род в размер на 0,05 (p-value). Корелационният коефициент r може да приема стойности между 0 и -1 при обратна пропорционална връзка и между 0 и +1 при права.

4 РЕЗУЛТАТИ

4.1. Оценка на приеманата ПЕЗТ посредством клинична картина, ИТМ, нутритивен статус

Демографската характеристика и клинична картина на първоначално проследените 142 пациенти общо и спрямо панкреасната им патология е представена на таблица 3: Пациентите с панкреасни резекции и тумори допълнително са обединени и в обща група ПТ и ПР.

		Всички (n=142)	ХП (n=82)	ОП (n=30)	ПТ (n=15)	ПР (n=15)	ПТ и ПР (n=30)
Възраст		52,01± 14,42	49,89± 14.46	49.00± 14,28	63,66± 14,28	57,93± 14,28	60.80± 14.50
Пол	Мъже	88	48	20	11	9	20
	Жени	54	34	10	4	6	10
Болка	Съобщават	83	52	20	5	6	11
	Не съобщават	59	30	10	10	9	19
Сусп.стеаторея	Съобщават	43	25	5	8	5	13
	Не съобщават	99	57	25	7	10	17
Редукция на т.т.	Съобщават	67	34	15	12	6	18
	Не съобщават	75	48	15	3	9	12
Алкохол	Приемат	60	41	13	4	2	6
	Не приемат	82	41	17	11	13	24
Пушачи	Да	59	43	10	2	4	6
	Не	83	39	20	13	11	24
ИТМ		22,73± 4,45	22,51± 4,45	22,03± 4,31	23,54± 4,56	22,46± 4,33	22,92± 4,33
ЖКБ	Да	28	10	18	-	-	-
	Не	114	72	12	-	-	-
АХ	Да	48	26	8	9	5	14
	Не	94	56	12	6	10	16
ЗД	Да	33	18	4	6	5	11
	Не	109	64	26	9	10	19
Добавен ИПП		76	50	15	8	3	11

Таблица 3. Демографската характеристика и клинична картина

Алкохолната консумация като най-вероятен етиологичен фактор, се съобщава при 56,01% от пациентите с ХП. Най-честа причина за развитието на ОП е ЖКБ (60%). От таблицата става ясно, че най-често съобщаваният симптом от страна на пациентите по време на приемата ПЕЗТ е болка, следвана от консумативен синдром и суспектни за стеаторея изхождания. Болковият синдром е водещ при пациенти с ХП и ОП, за разлика от тези с ПТ и ПР. Редукцията на т.т. се наблюдава при 41,46% от пацинетите с ХП и 50% от тези с ОП. Тя е водещ симптом при пациентите с ПТ- съобщава се в 80% от тях. От всички пациенти при 13 (6 с умерен или напреднал ХП, 3 с ОП, 4 с ПТ/ПР) са съобщени едновременно болков, консумативен и диариен синдроми при средна дневна доза ПЕЗТ от 80000 IU за ХП, 75000 IU за ОП и 75000 IU на основно хранене ПТ/ПР. При 40,85% от пациентите (36 с ХП-9 с лек, 21 с умерен, 6 с напреднал; 14 с ОП; 6 с ПР и 2 с ПТ) липсват анамнестични данни за малдигестия (стеаторейни изхождания и консумативен синдром) при средна дневна доза ПЕЗТ от 84730±24702 IU (85179IU за ХП, 76000IU за ОП, 82500IU за ПТ/ПР). При 15 пациента (12 с ХП- 2 с лек, 8 с умерено тежък и 2 с напреднал ХП) са отчетени поднормени нива на фона на средна доза ПЕЗТ 87666±45361 IU и добавен ИПП при 8. От тях 12 съобщават за редукция на т.т. и само 4 за суспектен за стеаторея фецес. ИТМ под 18,5 е отчетен още при 1 пациентка с ПР и 2 жени след ОП.

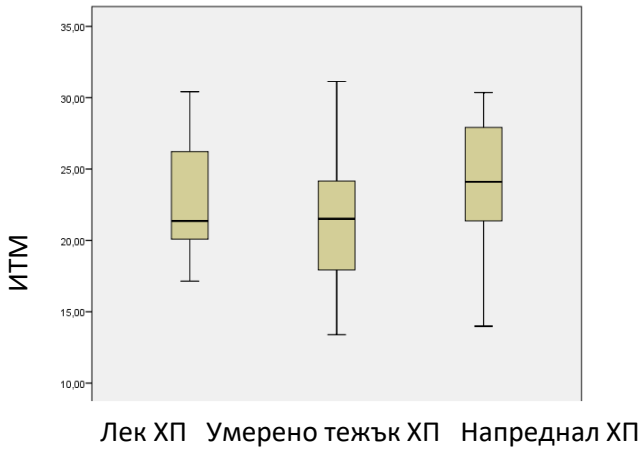
Хроничен панкреатит

Използвайки M-ANNHEIM критериите, се оцени степента на тежест на ХП. Пациентите са разпределени в 3 групи по тежест на ХП, съответно 24 в група А- лек ХП, 42 в група В- умерено тежък и 16 в група С- напреднал ХП.

Не се установи значима взаимовръзка между степента на тежест на ХП по M-ANNHEIM с пол, възраст и давност на заболяването, $p>0,05$.

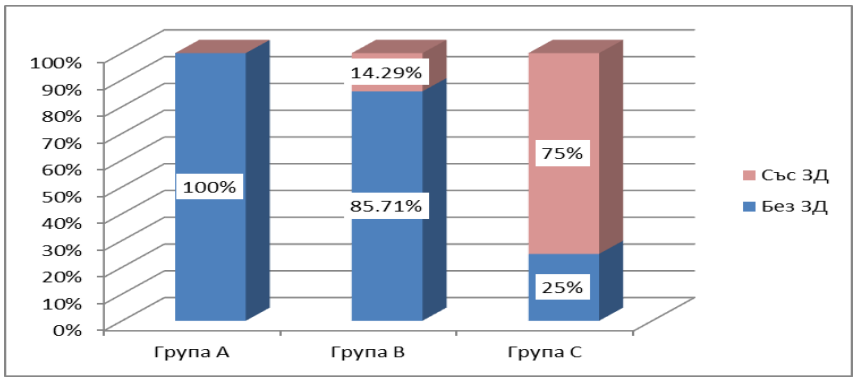
При пациентите с умерено тежък и напреднал ХП значимо по-често се съобщава алкохолна консумация и тютюнопушене ($p=0,013$ и $p=0,013$).

Средните нива на ИТМ в група А, В и С са в границите на нормата на фона на правилен хранителен режим и прием на ПЕЗТ като разликата помежду им не е сигнификантна ($p>0,05$), фигура 1.



Фигура 1. Средни нива на ИТМ спрямо степента на тежест на ХП

С увеличаване степента на тежест на ХП, свързано и с прогресия на структурните и функционални промени, нараства приемът на ПЕЗТ като при 73,81% от пациентите с умерено тежък (група В) ХП и при 75% от тези с напреднал ХП (група С) за овладяване на малдигестията към ПЕЗТ е включен ИПП. 15 пациента (62,5%) от група А съобщават за редукция на т.т. и/или стеаторейни изхождания на фона на приеманата терапия. Само 1 от пациентите в подгрупата с добавен ИПП е с анамнестични данни за стеаторея. От пациентите с умерено тежък ХП съответно 21 (50%) са с малабсорбционни оплаквания. Статистически значимо по-ниска е анамнестично установената стеаторея при добавен ИПП към ПЕЗТ при тях (p=0,01). Средните нива на ИТМ в група В при добавен или не ИПП са съответно 22,21±4,45 и 20,29±5,05, която разлика не се доказа значима (p>0.05). С напредване на тежестта на ХП (група С) 9 пациента (56,25%) съобщиха за редукция на т.т. и/или стеаторейни изхождания. Въпреки субективните оплаквания, с адекватното повишаване на дозата ПЕЗТ и включването на ИПП се поддържа нормален ИТМ в групата. Демонстрира се, че с прогресиране на ХП (група В и С) настъпва и ендокринна дисфункция с развитие на ЗД, какъвто липсва при всички пациенти с лек ХП (фигура 2).



Фигура 2. Честота на ЗД спрямо степента на тежест на ХП

WON, Псевдокисти

Посредством образни методи се обективизират WON при 24 пациента: 14 от тях в резултат на ОП и 10 в резултат на хронично-рецидивиращ. Допълнително 4 пациента с хронично-рецидивиращ панкреатит в миналото са диагностицирани с WON. Развитието им не зависи от пола (p>0,05). Наблюдава се по-често развитие на WON при пациентите над 50 г. (p=0,047) и тези, консумиращи алкохол (p=0,012). В тази група пациенти не се доказа връзка между некротизиращия панкреатит с тютюнопушенето и ЗД (p>0,05). 31 пациента са диагностицирани с пседвокисти, от които 7 в резултат на ОП и 23- хронично-рецизивиращ панкреатит. При 4 пациенти с хронично-рецидивиращ панкреатит в миналото са били установени псевдокисти. При пациентите с ОП средната доза ПЕЗТ при наличие на WON (14 пациента) е 80625±45133IU/дневно, а при липса на WON (16 пациента) - 70666±43940 IU/дневно.

Пациентите с WON и псевдокисти съобщават за малабсорбционни симптоми при прием на ПЕЗТ в 50% и 58,07%, а за редукция на т.т. и стеаторейни изхождания съответно в 20,83% и 19,36%, които симптоми не се влият значимо при добавяне на ИПП (p>0,05). Болката е най-често съобщаваният симптом - в 66,67% от пациентите с WON и в 77,42% от тези с псевдокисти, независещо от дозата ПЕЗТ. ИТМ не се различава значимо между пациентите с WON и псевдокисти (22,53±4,27 и 20,86±4,29, p>0,05).

ПЕЗТ се оцени обективно във всички групи пациенти посредством нутритивни маркери, изследвани в серум.

Протеинов статус

Мониторирането на протеиновия статус се осъществи чрез изследване на преалбумин и РСП. Средните нива на двата показателя спрямо диагнозата са представени на таблици 4 и 5:

	Mean g/L	**SD**	**Std. Error**	**95% Confidence Interval for Mean**		**Min.**	**Max.**
				Lower Bound	**Upper Bound**		
Общо (n=142)	0,208	0,105	0,012	0,191	0,240	0,0245	0,574
ХП (n=82)	0,232	0,106	0,012	0,173	0,222	0,0342	0,574

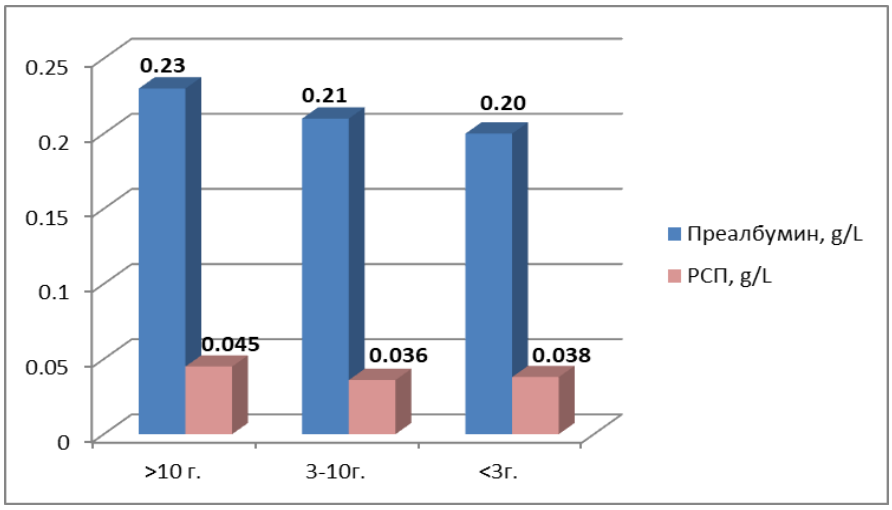
ОП (n=30)	0,183	0,104	0,009	0,191	0,226	0,0245	0,427
ПТ, ПР (n=30)	0,166	0,105	0,008	0,190	0,224	0,0356	0,329

Таблица 4. Стойности на преалбумин

	Mean g/L	**SD**	**Std. Error**	**95% Confidence Interval for Mean**		**Min.**	**Max.**
				Lower Bound	**Upper Bound**		
Общо (n=142)	0,037	0,019	0,002	0,03337	0,03998	0,0113	0,114
ХП (n=82)	0,038	0,02	0,002	0,03378	0,04286	0,0113	0,114
ОП (n=30)	0,037	0,019	0,004	0,02925	0,04542	0,0113	0,0823
ПТ, ПР (n=30)	0,031	0,013	0,003	0,02642	0,03637	0,0113	0,0575

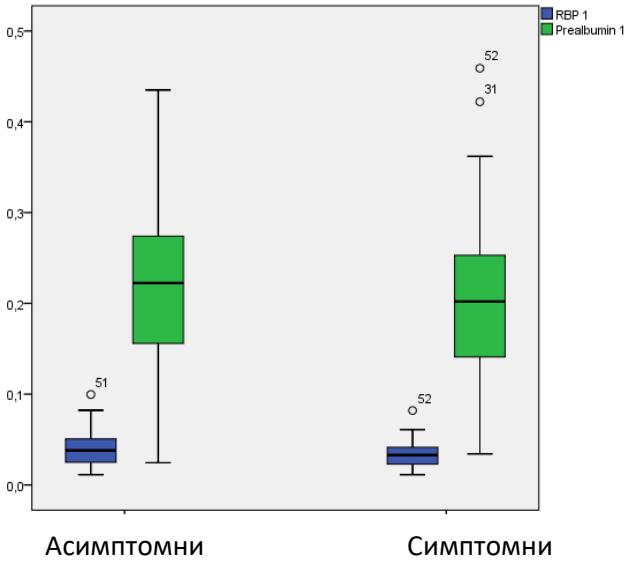
Таблица 5. Стойности на РСП

На фона на приеманата ПЕЗТ се наблюдават по-високи нива на преалбумин (0,215±0,11 срещу 0,198±0,09g/L, p>0,05) и РСП (0,04±0,026g/L срещу 0,035±0,026g/L, p=0.045) при мъжете в общата група от 142 пациента като липсва такава зависимост при отделните групи изследвани спрямо диагнозата. При пациенти под 50г. сигнификантно по-високи са нивата на РСП в общата група (0,043±0,026g/L срещу 0,036±0,026g/L, p=0,035) и на преалбумин за групите ХП и ПТ, ПР (0,18±0,86g/L срещу 0,23±0,12 g/L за ХП, p=0,015 и 0,15±0,078 g/L срещу 0,23±0,084 g/L за ПТ,ПР, p=0,046). Спрямо етиологичния фактор се установи значимо по-ниски стойности на преалбумин при пациентите с ЖКБ спрямо алкохолна и друга етиология (0,18±0,11g/L срещу 0.237±011g/L и 0.19±0.11g/L, p=0,02) като липсва такава за РСП. Нивата на преалбумин и РСП не зависят от давността на панкреасното заболяване от момента на диагностицирането му (p>0,05) като пациентите са разделени в 3 групи съответно диагностицирани преди повече от 10г., преди 3-10г. и през последните 3 години от проследяването и пробовземането, което демонстрира, че макар и прогресираща във времето, при адекватно лекуваната ПЕН чрез ПЕЗТ липсват значими протеинови малнутритивни отклонения, фигура 3.

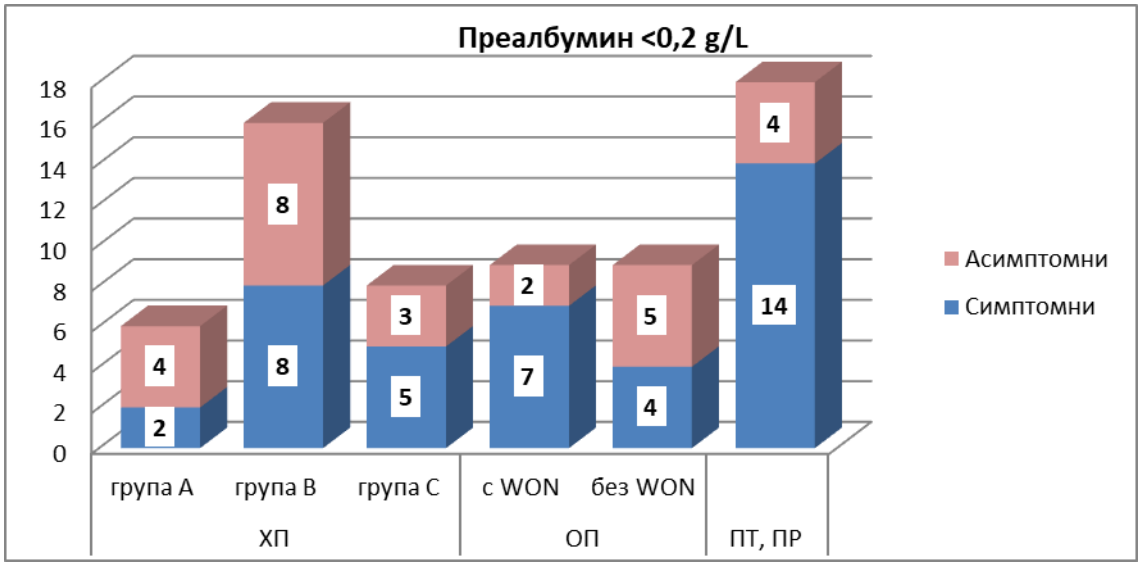


Фигура 3. Средни нива на преалбумин и РСП спрямо давността на панкреасното заболяване от момента на диагностицирането му

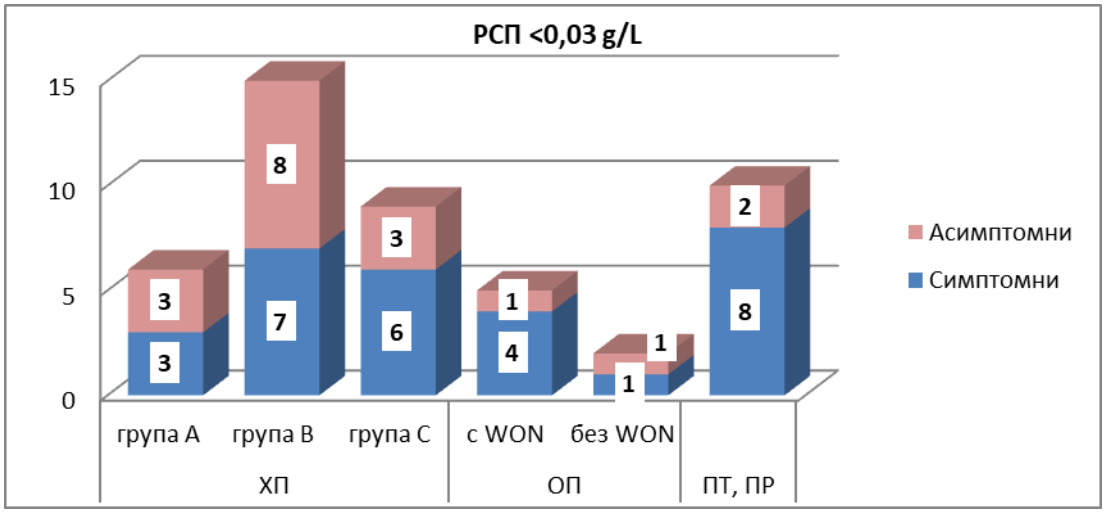
Протеинова малнутриция спрямо преалбумин се установява при 67 пациента (38 мъже и 29 жени, средна възраст 55,61±14,63г.), а РСП под долна референтна граница – при 47 пациента (24 мъже и 23 жени, средна възраст 55,98±14,63г.). Симптоматични с анамнестични данни за малабсорбция са 41 (61,19%) от пациентите с ниски нива на преалбумин и 29 (61,70%) от тези с нискък РСП. Едновременно ниски нива на маркерите за протеинова абсобрция установихме при 44 (28 с ХП, 7 с ОП, 9 с ПТ,ПР) като само 15 (34,09%) са с анамнестични данни за малабсорбция, демонстриращо широкото разпространение на хранителни дефицити включително при асимптомни пациенти. Средните нива на нутритивните показатели в разглежданата подгрупа с протеинова малнутриция, както и разпределението им по диагнози в зависимост от наличната или не симптоматика, са представени на фигури 4, 5, 6, 7.



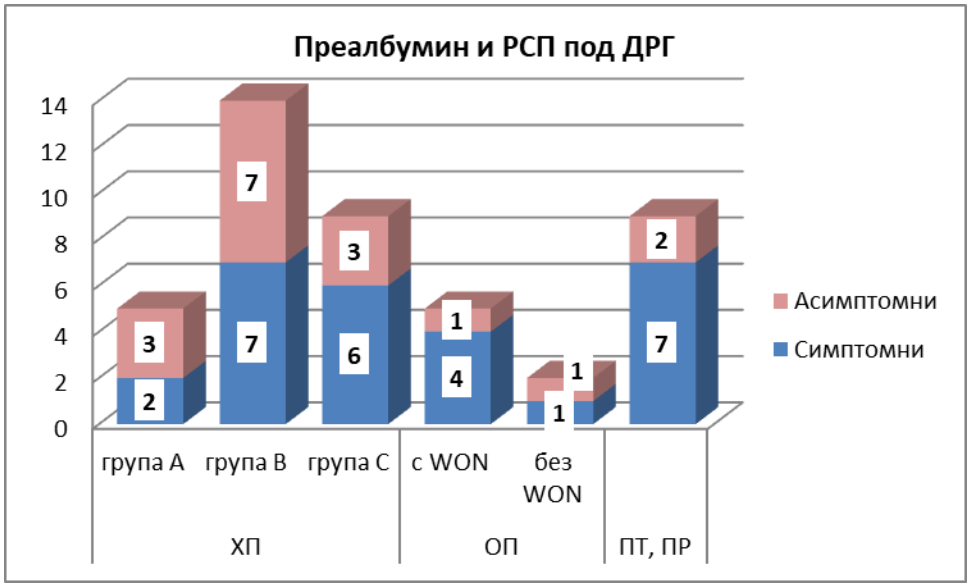
Фигура 4. Средни нива на преалбумин и РСП при пациентите с протеинова малнутриция спрямо клинична картина



Фигура 5. Честота на преалбумин под долна референтна граница спрямо диагноза.

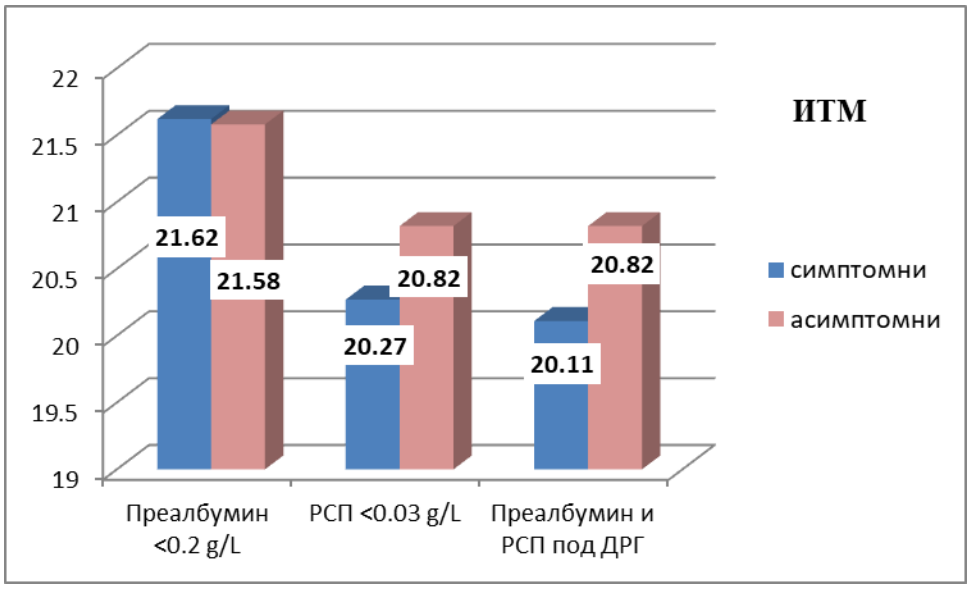


Фигура 6. Честота на РСП под долна референтна граница спрямо диагноза.



Фигура 7. Честота на преалбумин и РСП под долна референтна граница спрямо диагноза.

От фигурите се вижда, че протеиновата малнутриция се среща както при симптомни, така и при асимптомни пациенти с ХП и ОП (не зависи значимо от наличието на WON), среща се при повечето пациенти с ПТ, ПР, където корелира с наличието на симптоми. Изчисленият ИТМ при симптомни и асимптомни пациенти при преалбумин и РСП под долна референтна граница е представен на фигура 8 – запазва се в нормални граници въпреки нутритивния дефицит и не зависи значимо от клиничната картина.



Фигура 8. ИТМ спрямо клинична картина при преалбумин и РСП под долна референтна граница

От изследваната взаимовръзка с анамнестичните данни за малабсорбция и болка установяваме единствено значима връзка на преалбумин с консумативния синдром при ОП (0,217±0,114g/L при липса на редукция и 0,147±0,055g/L при съобщена редукция на т.т., p=0,049), както и по-високи стойности на РСП при липса на консумативен синдром при ХП (0,032±0,014g/L при съобщена редукция и 0,043±0,023g/L при липса на редукция на т.т., p=0,02) и ОП (0,03±0,001g/L при съобщена редукция и 0,047±0,02g/L при липса на редукция на т.т., p=0,02). Установиха се макар и статистически незначими по-високи нива на преалбумин при съобщавани суспектни за стеаторея изхождания при ХП (0,231±0,117g/L и 0,236±0,092g/L) и в групата ПТ, ПР (0,156±0,093g/L и 0,182±0,068 g/L). Обратно е наблюдението над РСП, където се регистрират по-високи нива на РСП при липса на суспектни за стеаторея изхождания в различните групи по диагнози (p>0,05).

Сигнификантно влияние оказват напредналите морфологични промени при ХП, които се отразяват и в степента на тежест на заболяването по M-ANNHEIM като при пациентите със степен III-IV по Cambridge се наблюдават най-ниски нива на преалбумин (таблица 6, p=0,04) и РСП (таблица 7, p=0,027). Въпреки това, средните стойности на нутритивните показатели при прием на ПЕЗТ са в референтни граници.

	Mean g/L	Std. Deviation	Std. Error	95% CI for Mean		Min.	Max.
				Lower Bound	Upper Bound		
Cambirdge I	0,269	0,0706	0,021	0,222	0,317	0,168	0,435
Cambirdge II	0,277	0,1487	0,033	0,207	0,346	0,043	0,574
Cambirdge III	0,238	0,0805	0,027	0,176	0,299	0,130	0,362
Cambirdge IV	0,200	0,0918	0,014	0,171	0,229	0,034	0,537

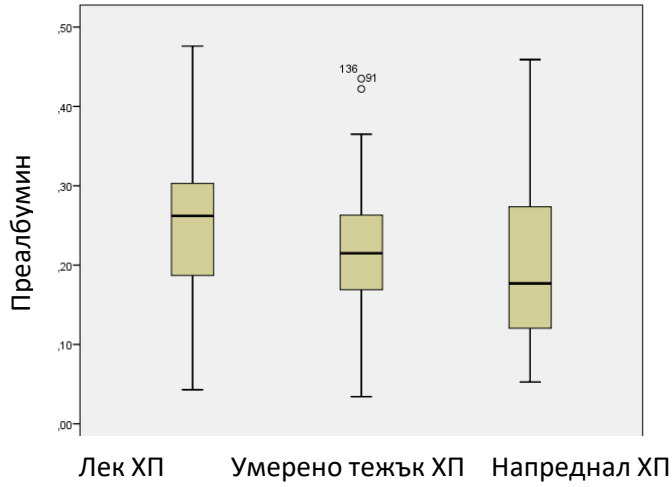
Таблица 6. Нива на преалбумин спрямо степента на морфологични промени при ХП

	Mean g/L	SD	Std. Error	95% CI for Mean	Min.	Max.
Cambirdge I	0,042	0.005	0.033	0.052	0.013	0.0272
Cambirdge II	0,045	0.007	0.031	0.061	0.026	0.0120
Cambirdge III	0,036	0.004	0.026	0.046	0.016	0.0210

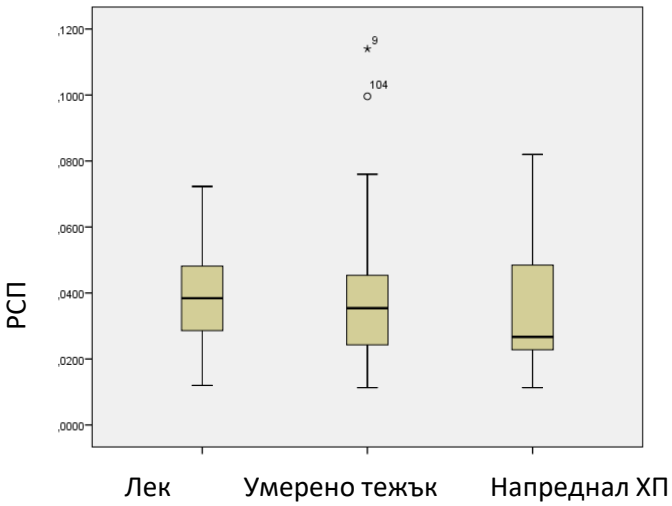
Cambirdge IV	0,035	0.003	0.029	0.042	0.021	0.0113

Таблица 7. Стойности на РСП спрямо степента на морфологични промени при ХП

При пациентите с ХП не се установи значима разлика в нивата на преалбумин и РСП спрямо степента на тежест по M-ANNHEIM (фигура 9, 10). По-ниските нива при напреднала степен на тежест на заболяването, макар и при по-висок прием на ПЕЗТ в тази група пациенти, демонстрира нуждата от оптимизиране на терапията. Средните нива се запазват в референтни граници.



Фигура 9. Средни нива на преалбумин спрямо степента на тежест по M-ANNHEIM



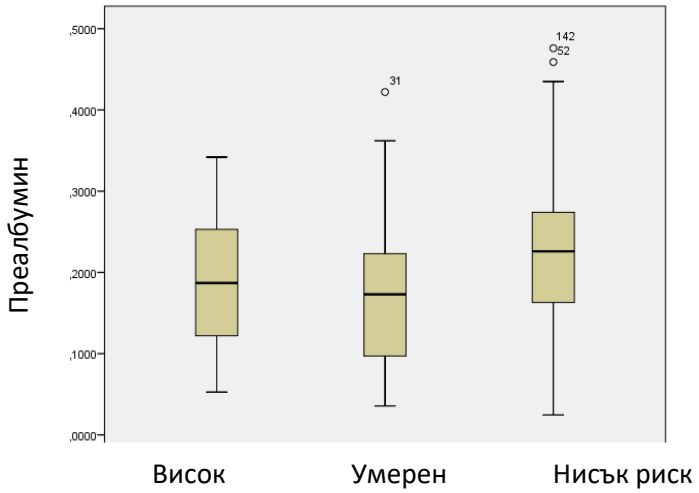
Фигура 10. Средни нива на РСП спрямо степента на тежест по M-ANNHEIM

Подобно наблюдение направихме при пациентите с ОП с WON спрямо тези без WON. Нивата на преалбумин са съответно 0,171±0,104g/L и 0,194±0,106g/L и

0,033±0,02g/L и 0,043±0,02g/L за РСП на фона на ПЕЗТ, индициращо необходимостта от оптимизиране на ПЕЗТ в цялата група.

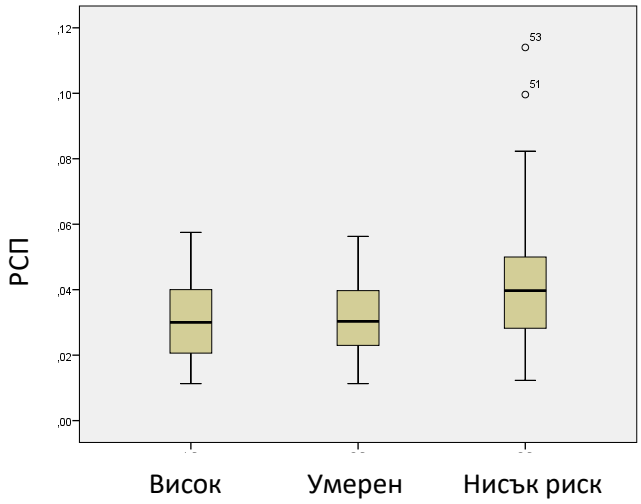
Допълнително се изследваха отношението на шансовете (odds ratio) и релативният риск (relative risk) за нутритивни дефицити общо и в отделните групи спрямо дозата ПЕЗТ. При пациентите с лек ХП, приемали по-ниска доза ПЕЗТ, са с релативен риск 2,33 (95% CI, 0,28-19,80) и отношение на шансовете 3,00 (95%CI, 0,2-45,24) задефицит на преалбумин. При пациентите след ОП се демонстрира релативен риск и отношение на шансовете да се развие едновременен дефицит на преалбумин и РСП съответно 1,83 (95% CI, 0,96-3,49) и 11,0 (95% CI, 1,01-120,43). За пациентите с ПТ,ПР релативният риск и отношението на шансовете да се развие протеинова малнутриция (преалбумин и РСП) са 1,52 (95% CI, 0,81-2,86) и 4,4 (95% CI, 0,6-32,50).

Изследвайки връзката на хранителния скрининг за малнутриция MUST и преалбумин при всички изследвани лица, установяваме сигнификантно по-ниски стойности на преалбумин с увеличаване на малнутритивния риск (фигура 11), p=0,04.



Фигура 11. Средни нива на преалбумин спрямо малнутритивния риск MUST

Подобна зависимост съществува и между нивата на РСП при пациентите с висок и умерен спрямо тези с нисък малнутритивен риск (фигура 12), p=0,009.



Фигура 12.Стойности на РСП спрямо малнутритивния риск MUST

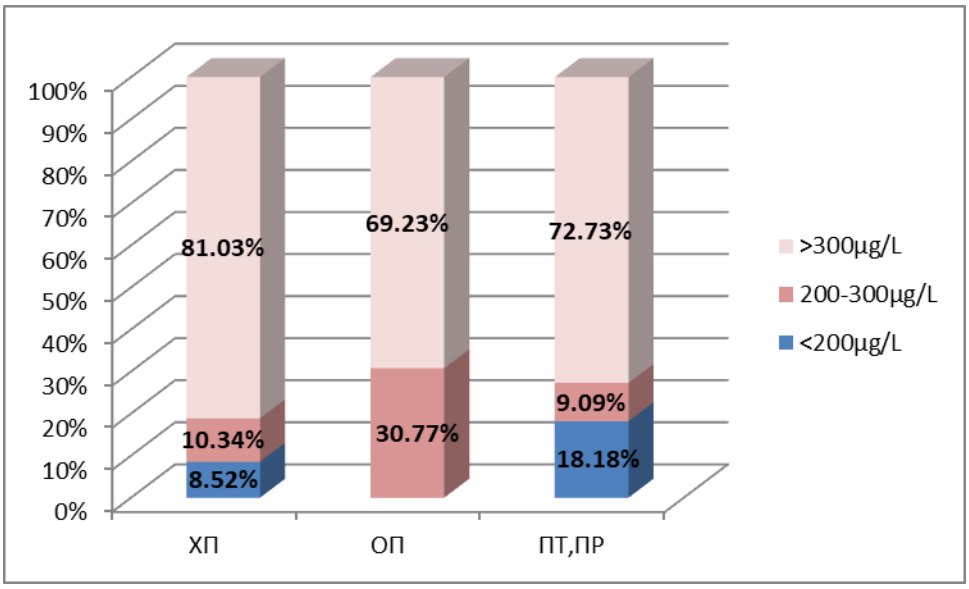
Изследваната взаимовръзка на нивата на маркерите за протеинова малнутриция и ЗД не показа статистическа значимост в групите спрямо диагноза като за пациентите с ХП и ОП нивата на РСП са незначимо по-високи при липса на ЗД (0,039±0,019g/L срещу 0,036±0,023g/L и 0.038±0.026g/L срещу 0.028±0.027g/L), а при тези с ПТ,ПР са по-ниски при липса на ЗД (0,028±0,013g/L срещу 0,036±0,011g/L, p>0,05). Допълнително липсва значима взаимовръзка между РСП и преалбумин както с наличието на рискови фактори (тютюнопушене и алкохолна консумация) във всички групи спрямо диагнозата; така и с развития хронично-резидивиращ панкреатит, обективизираните псевдокисти или WON при пациентите с ХП и ОП, включително и при осъществени дренажни процедури при тях. При пациентите с ПТ с диагностициран склерозиращ папилит и последваща папилосфинктеротомия (n=7) наблюдаваме значимо по-ниски нива на РСП (0.023±0.03g/L срещу 0,038±0.026g/L, p=0.01). Пациентите, провели химиотерапия (n=12), са с несигнификантно по-ниски нива на РСП (0.034±0.012g/L срещу 0.028±0.014g/L, p>0,05) и преалбумин (0,17±0,08g/L срещу 0,16±0,09 g/L, p>0,05).

Мастноразтворими витамини

При първоначалното проследяване са изследвани мастноразтворимите витамини А и Е в 82 пациента (58 с ХП- 13 с лек, 32 с умерено тежък и 13 с напреднал ХП; 13 с ОП; 11 с ПТ, ПР; средна възраст 49,59±14,42г., 48 от които мъже), а витамин Д- в 127 (72 с ХП, 28 с ОП, 27 с ПТ, ПР, средна възраст 51,92±14,42г., 84 мъже).

Витамин А. Средните стойности на витамин А спрямо диагнозата са съответно 555,93±330,52µg/L (от 99 до 2267µg/L) за ХП, 483,69±363,47µg/L (от 202 до 1619µg/L) за ОП и 430,73±191,23µg/L (от 116 до 712µg/L) за ПТ, ПР, което не се оказа

статистически значимо (p>0,05). От всички 82 изследвани дефицит на витамин А (<200µg/L) се наблюдава при 7 пациента като при 2 от тях се верифицира тежък дефицит <100µg/L на фона на умерено тежък ХП степен В по M-ANNHEIM с тежки структурни промени Cambridge IV при единия и на придружаващ улцерозен колит при другия. Недостатъчност на витамин А установихме в 11 пациента като на фигура 13 е представено разпределението спрямо диагнозата:



Фигура 13. Статус на витамин А спрямо отделните диагнози

От изследваните взаимовръзки със съобщените клинични симптоми се наблюдава статистически значимо по-високи нива на витамин А само при липса на редукция на т.т. (420,4±189,9µg/L и съответно 624,95±365,19µg/L, p=0,003). Асимптомни бяха 35 от изследваните пациента. Средните нива на витамин А при безсимптомните пациенти са 616,49±312,12µg/L като дефицит се наблюдава при 1 пациент, а недостатъчност при 3 с умерено тежък ХП с тежки структурни промени (общо 11,43%). Наблюдават се значимо по-високи нива витамин А при асимптомните пациенти в общата група (p=0,03), но не и при тези с ХП.

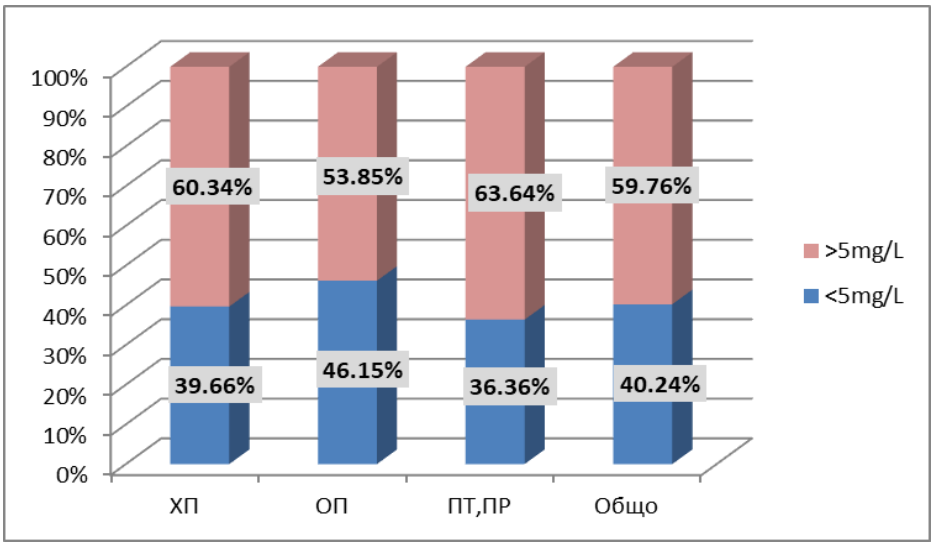
Въпреки че не се установи значима разлика в нивата на витамин А спрямо степента на тежест на ХП и дозата на приеманата ПЕЗТ, най-високи стойности се отчетоха при пациентите с напреднал ХП (група С), приемали и съответно по-висока доза ПЕЗТ (p>0,05).

Витамин А корелира значимо с риска за малнутриция и ИТМ като най-високи стойности се наблюдават при пациентите с нисък риск на фона на ПЕЗТ (p=0,05), таблица 8. Липсва подобна значима зависимост при отделните групи по диагноза.

	Mean µg/L	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min.	Max.
				Lower Bound	Upper Bound		
Висок риск	457.09	188.86	40.26	373,36	540,83	173,00	796,00
Умерен риск	410.00	171.54	49.52	301,01	518,99	116,00	668,00
Нисък риск	620.73	380.87	57.42	482,93	632,60	99,00	1215,0

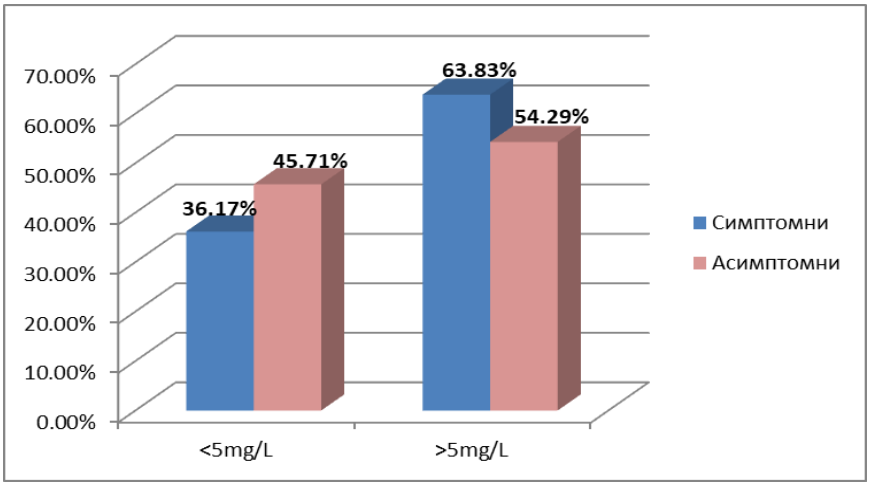
Таблица 8. Стойности на витамин А спрямо малнутритивния риск MUST

Витамин Е. Средните нива на витамин Е са 8,07±6.001mg/L като спрямо диагнозата са съответно 8,53±6,31mg/L (от 1,9 до 24mg/L) за ХП, 6,54±4,72mg/L (от 1,9 до 13mg/L) за ОП и 7,45±5,86mg/L (от 1,9 до 19mg/L) за ПТ, ПР, което не се оказа статистически значимо (p>0,05). Дефицит се наблюдава при 33 пациента (40,24%) като разпределението спрямо диагнозата е представено на фигура 14. При 16 (48,48%) от пациентите с доказан дефицит се съобщи алкохолна консумация, без тя да влияе значимо върху нивата на витамин Е (p=0,45).



Фигура 14. Разпределение на витамин Е спрямо отделните диагнози

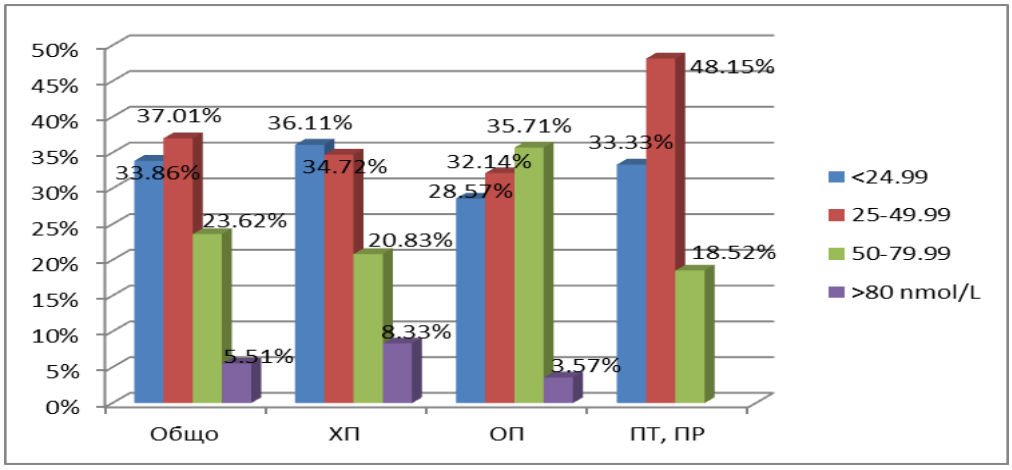
Не се установиха значими взаимовръзки със съобщените малабросбционни симптоми (p>0,05). При безсимптомните 35 пациента средните нива на витамин Е са 7,31±6.009mg/L (незначимо по-високи спрямо симптомните пациенти). Дефицит се наблюдава при 16 от тях (45.71% от асимптомните пациенти) като 9 от 11 с ХП са с умерено тежък и напреднал ХП, а 3 от 5 пациента с ОП са с WON, фигура 15 .



Фигура 15. Разпределение на витамин Е спрямо клинична картина

Не се установи значима разлика в нивата на витамин Е спрямо степента на тежест на ХП на фона на приемана ПЕЗТ (p=0,56), наличието на WON/ псевдокисти при ХП и ОП (p=0,12), както и спрямо степента на риска за малнутриция за всички групи по диагноза и ИТМ (p=0,18, p=0,25).

Витамин Д. Средните стойности на витамин Д спрямо диагнозата са съответно 39,05±26,03 nmol/L (от 3.85 до 100.17 nmol/L) за ХП, 45.26±24.35 nmol/L (от 9.67 до 109.16 nmol/L) за ОП и 35.85±18.96 nmol/L (от 6.88 до 79.40 nmol/L) за ПТ, ПР, което не се оказа статистически значимо (p=0.34). От всички 127 изследвани пациента дефицит на витамин Д (<24,99nmol/L) се наблюдава при 43, тежка недостатъчност (25-49,99nmol/L) се установи в 47 пациента, а лека недостатъчност (50-79,99nmol/L)- в 30. Нормални стойности на витамин Д се наблюдават при едва 7 пациента. Разпределението на стойностите на витамин Д спрямо диагнозата е представено на фигура 16.

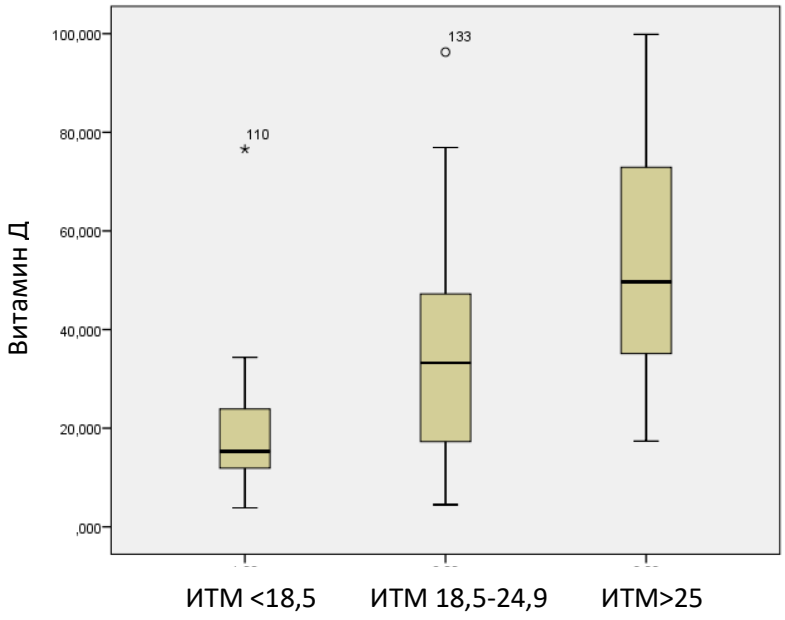


Фигура 16. Статус на витамин Д спрямо отделната диагноза

От изследваните взаимовръзки със съобщените клинични симптоми (редукция на телесно тегло, стеаторея) липсва статистически значима разлика в стойностите на витамин Д при всяка една от групите пациенти по диагноза, p>0,05.

Асимптомни са 56 от изследваните 127 пациента съответно 35 с ХП, 14 с ОП, 7 с ПТ, ПР. Стойностите на витамин Д за всички 127 изследвани (41,46±24.36nmol/L) и по групи спрямо диагнозата макар и по-високи не се различаваха значимо от пациентите, съобщили малабсорбционни оплаквания, p>0,05. Честотата на субоптимална ПЕЗТ с дефицит и тежка недостатъчност на витамин Д се наблюдава при 70,27% от симптомните пациенти с ХП, при 64,29% от тези с ОП и при 80% с ПТ, ПР, като при асимптомните пациенти честотата е подобна и дори по-висока, съответно в 71,43% с ХП, 57,14% с ОП и 85,71% с ПТ, ПР.

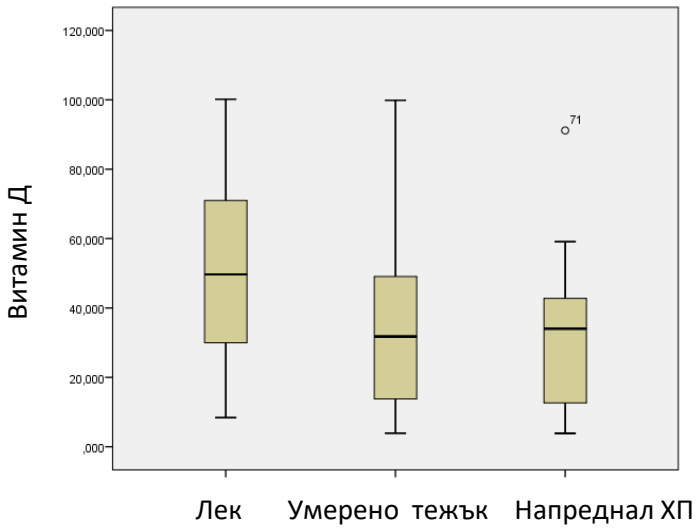
Наблюдават се значимо по-високи стойности на витамин Д с повишаване на ИТМ (r=0,38, p=0,001), фигура 17.



Фигура 17. Средни нива витамин Д спрямо ИТМ

Разгледахме честотата на дефицит и тежка недостатъчност на витамин Д спрямо степента на тежест на ХП (21 с лека степен А, 39 с умерено тежък степен В, 12 с напреднал ХП степен С) и се установи субоптимална ПЕЗТ спрямо този маркер (<50 nmol/L) при повечето пациенти с умерено тежък (83,33%, средна стойност 34,46±24.62nmol/L) и напреднал ХП (76.92%, средна стойност 32,47±25,34nmol/L). Разликите в нивата на витамин Д между отделните 3 групи не се оказаха значими

(p=0,07). Статистически значими разлики се демонстрираха между стойностите на витамин Д при лек ХП спрямо тези при умерено тежък и напреднал ХП (фигура 18).



Фигура 18. Средни нива на витамин Д спрямо степента на тежест на ХП

При пациентите с умерено тежък и напреднал ХП се установяват сигнификантно по-високи нива на витамин Д с повишаване на дневната доза ПЕЗТ на основните хранителни приеми (p=0,048).

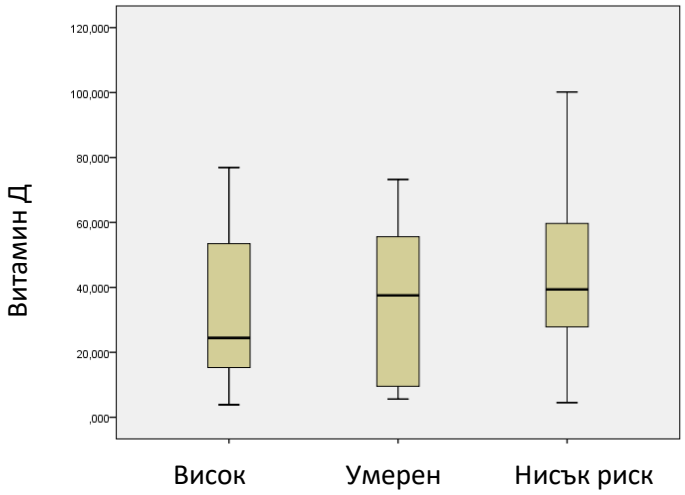
Изследва се взаимовръзката между нивата на витамин Д при пациентите с умерено тежък и напреднал ХП с извършени дренажни процедури поради формиране на панкреасни течни колекции (n=7) и тези без осъществена манипулация (n=44), и се установи значимо по-ниски нива в първата група (p=0,04).

От проведените ROC анализи интерес представлява връзката на витамин Д с панкреатолитиазата. При cut-off на витамин Д 11,95 nmol/L с 89,4% чувствителност и 83,3% специфичност се верифицира панкреасна литиаза при AUC от 0,826±0,113 (95% CI, 0,61-1).

Нивата на витамин Д (40,59±25,79nmol/L, от 9,671 до 76,60nmol/L) при 13 от изследваните пациенти с ОП и WON спрямо останалите 15 пациента с ОП без WON (49,30±23,14nmol/L, от 16,80 до 109,16nmol/L) се установиха статистически незначително по- ниски (p=0,36).

При провеждане на химиотерапия не се верифицират по-ниски нивана втамин Д (35,68±19,54 nmol/L срещу 35,96±19,20 nmol/L, p>0,05).

Наблюдават се сигнификантно по-ниски стойности на витамин Д при пациентите с висок и умерен риск спрямо тези с нисък малнутритивен риск спрямо MUST (p=0,04), фигура 19. Подобна взаимовръзка се наблюдава и при ХП (p=0,03).



Фигура 19. Средни нива на витамин Д спрямо малнутритивния риск, MUST

Изследваните взаимовръзките между нутритивните показатели за малнутриция преалбумин, РСП, магнезий, витамин А, Е, Д, хемоглобин, албумин помежду им и с антропометричните показатели (ИТМ) и разхода на енергия при покой (оценен чрез формулата на Harris-Benedict) при всички пациенти са представени на таблица 9. Установява се правопропорционална сигнификантна корелация между маркерите за протеинова малнутриция (преалбумин, РСП) и витамин А, Д, хемоглобин, албумин, магнезий като допълнително мастноразтворимите витамини А и Д корелираха и с албумин и хемоглобин. С намаляване на ИТМ статистически значимо се понижават нивата на преалбумин, РСП, витамин Д, хемоглобин, магнезий като не се наблюдва корелация с витамините А и Е. Разходът на енергия при покой корелира значимо с преалбумин, РСП, витамин А и Д, хемоглобин, магнезий, ИТМ.

	Преалбумин	РСП	Вит.А	Вит. Д	Вит.Е	ИТМ	РЕП	Мг	Хб	Алб
Преалбумин	r=1	r=0.87 p=0.00	r=0.83 p=0.00	r=0.27 p=0.003	r=0.18 p=0.11	r=0.33 p=0.002	r=0.39 p=0.00	r=0.37 p=0.00	r=0.503 p=0.00	r=0,55 p=0,00
РСП		r=1	r=0.89 p=0.00	r=0.43 p=0.00	r=0.16 p=0.15	r=0.45 p=0.00	r=0.48 p=0.00	r=0.31 p=0.001	r=0.51 p=0.00	r=0,54 p=0,00

Вит. А			r=1	r=0.322 p=0,007	r=0.2 p=0.07	r=0.45 p=0.016	r=0.42 p=0,002	r=0.22 p=0.06	r=0.522 p=0,00	r=0,52 p=0,00
Вит. Д				r=1	r=-0,2 p=0,06	r=0.42 p=0.000	r=0.40 p=0.001	r=0,20 p=0,037	r=0.217 p=0.02	r=0.29 p=0,00
Вит. Е					r=1	r=-0,05 p=0.70	r=-.12 p=0,395	r=-.11 p=0.18	r=-0,65 p=0,56	r=0,21 p=0,07

Таблица 9. Корелации между нутритивни показатели, ИТМ. Мг-магнезий, Хб-хемоглобин, Алб- албумин

Взаимовръзките между разгледаните показатели са изследвани и при групите пациенти спрямо диагнозата им. При пациентите с ХП наблюдавахме подобни статистически значими корелации: между преалбумин и витамин Д (r=0.33, p=0.004), витамин А (r=0.825, 0.000), хемоглобин (r=0.58, p=0.000), албумин (r=0,61, p=0,000), магнезий (r=0.38, p=0.001), РЕП (r=0.58, p=0.000), ИТМ (r=0.399, p=0.004); РСП и витамин А (r=0.88, p=0.000), албумин (r=0.584, p=0.000) и магнезий (r=0.32, p= 0.007); допълнително между витамин Д и РЕП (r=0.53, p=0.000) и ИТМ (0.41, p=0.006); витамин А и албумин (r=0.53, p=0.000). За разлика от общата група, при пациентите с ХП витамин Е корелира с албумин (r=0.34, p= 0.009).

При пациентите с ОП значими корелации наблюдаваме между преалбумин и РСП с витамин А (r=0.77, p=0.002) и албумин (r=0,518, p=0,006), между преалбумин и отношението витамин Е/общ холестерол с триглицериди (r= -0.77, p= 0.005) и магнезий (r=0.52, p=0.01). Витамин А корелира с нивата на албумин (r=0.62, p=0.02). Не се установиха взаимовръзки между РЕП и ИТМ с преалбумин, витамин Д, хемоглобин.

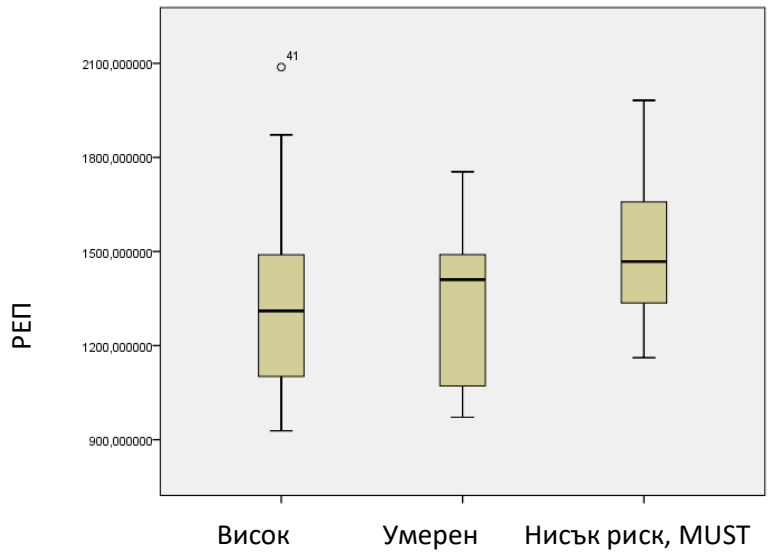
При пациентите с ПТ, ПР установихме сигнификантни взаимовръзки между преалбумин и РСП с витамин А (r=0.825, p=0.002), между РСП и албумин (r=0.45, p=0.025), между витамин Д и ИТМ (r=0.61, p=0.013). РЕП освен с ИТМ корелира и с хемоглобин (r=0.64, p=0.005).

MUST

Освен демонстрираните по-горе взаимовръзки между малнутритивния риск по MUST и хранителните параметри (сигнификантна взаимовръзка с по-високи нива на преалбумин, РСП, витамин А и Д с понижаване на риска в общата група от всички

изследвани пациенти и в отделната група ХП само за витамин Д), установихме положителна корелация между MUST риска и нивата на магнезий (в общата група от всички пациенти и в групата с ХП, p=0,002), хемоглобин (в общата група пациенти, p=0,002). Липсва значима взаимовръзка със съобщаваните стеаторея, алкохолната консумация и тютюнопушене и давността на заболяването както за общата група, така и за отделните групи спрямо диагнозата (p>0,05). Наличието на WON и некротизиращ панкреатит при пациентие с ОП корелира с по-висок малнутритивен риск (p=0,039).

Псевдокистите и извършените дренажни процедури не са свързани значимо с по-висок хранителен риск (p>0,05). Наблюдаваме по-ниски стойности на РЕП с повишаване на MUST риск (p=0,007) в общата група (фигура 20).



Фигура 20. Средни нива на РЕП спрямо малнутритивния риск (MUST)

Автоимунен панкреатит

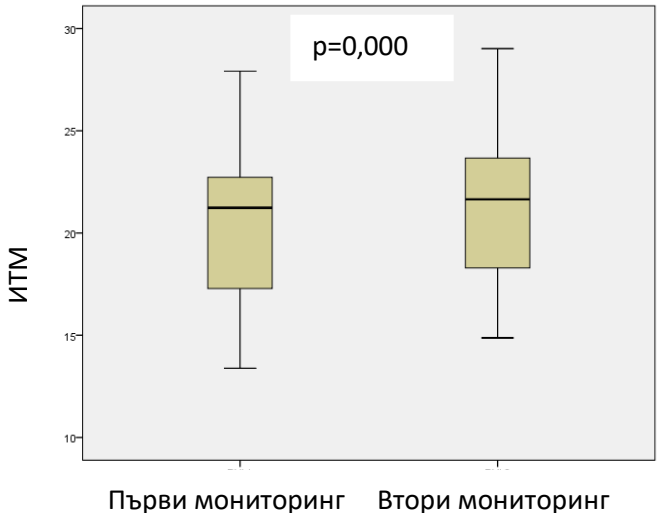
8 пациента (4 мъже, 4 жени) са диагностицирани с АИП тип 2. Степента на тежест на ХП по M-ANNHEIM е оценен като лек. 3 са с морфологични промени степен I по Cambridge, а останалите 5- със степен II. 3 от пациентите развиват АИП на фона на улцерозен колит. По време на проследяването им 4 съобщават за малабсорбционни симптоми. Сравнихме нивата на нутритивните маркери при пациентите с АИП с нивата на същите при 8 пациента с ХП с друга генеза, съвпадащи по тежест по M-ANNHEIM и Cambridge. Липсва значима разлика в нивата на преалбумин, РСП, витамин А, витамин Д, магнезий. Наблюдавахме по-ниски нива на витамин Е в подгрупата с АИП (p=0,049), където се установи и значимо по-нисък ИТМ (p=0,03). Липсва разлика в малнутритивния риск (MUST), p=0.79.

Кистична фиброза

В България са регистрирани около 200 пациента с муковисцидоза, от които около 40% са възрастни. При мониториране и терапевтично повлияване на нутртивния статус с ПЕЗТ се цели ИТМ над 20 кг/м², което корелира с по-добра белодробна функция. Проследени са 2 жени на средна възраст 25.5г., диагностицирани с кистична фиброза в детска възраст. Едната е с лек ХП по M-ANNHEIM с морфологични промени степен III по Cambridge, а другата- с умерено тежък ХП по M-ANNHEIM с морфологични промени степен IV по Cambridge и съпътстващ инсулинозависим ЗД тип 2. При сравним ИТМ (17,84 и 18,36 кг/м²) двете приемат по 150000 IU ПЕЗТ дневно по време на основните хранения. При пациентката с лек ХП се установиха нормални нива на преалбумин, РСП, витамини А и Е и тежка недостатъчност на витамин Д (34,38 nmol/L). При пациентката с умерено тежък ХП верифицирахме тежка протеинова малнутриция (преалбумин 0,129 g/L и РСП 0.016g/L) с дефицит на мастноразтворимите витамини А (187µmol/L), Е (1.9mg/L) и Д (13.8nmol/L). Коригирана бе дозата ПЕЗТ при нея на 250000IU липаза на основни хранения днвено. При последващото второ проследяване липсва консумативен синром (ИТМ 19,5 кг/м²) като не се отчете значително подобрение в протеиновия статус (преалбумин 0,133 g/L и РСП 0.014 g/L) при завишени нива на витамин А (250 µmol/L), Е (7,3 mg/L) и Д (57,3 nmol/L). Дневната доза ПЕЗТ се повиши допълнително на 350000IU липаза дневно, без да се достига максимално допустимата дневна доза от 500000IU. Примерите демонстрират необходимостта от периодично проследяване на нутритивните показатели при пациентите с ХП и в частност муковисцидоза. Липсата на редукция на т.т. след коригиране на субоптимална ПЕЗТ не гарантира нормализирането на хранителния статус.

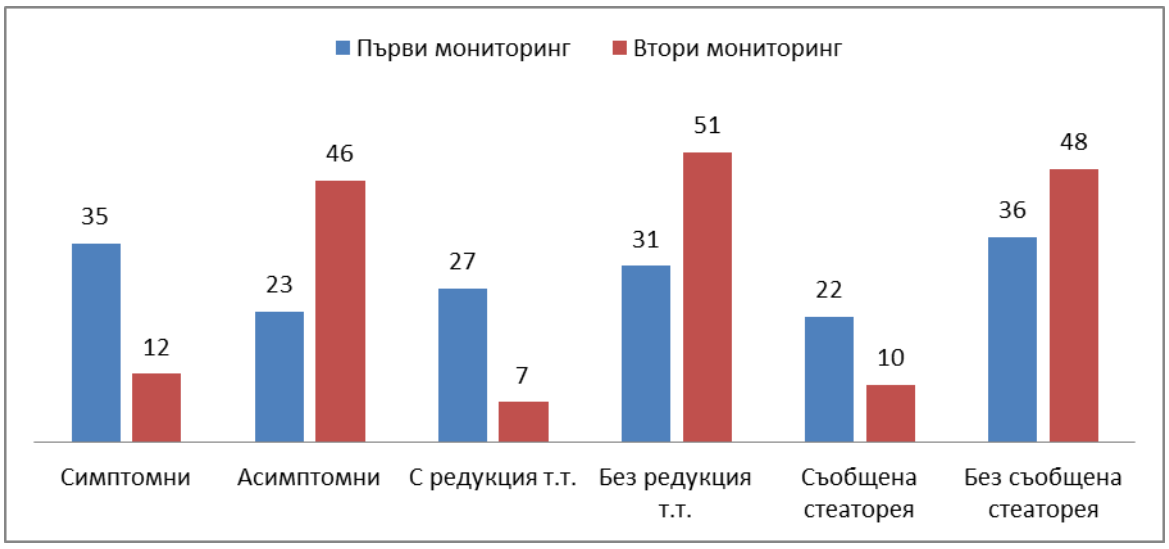
ПОВТОРНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ЕФЕКТ

58 пациента са изследвани още веднъж поради нутритивни дефицити или съобщени малабсорбционни оплаквания 6 месеца след коригиране и увеличаване на дозата ПЕЗТ с добавяне на ИПП при липса на такъв при първоначалния мониторинг – 33 мъже (средна възраст 46,33±14,42г.) и 25 жени (средна възраст 51,76±14,33г.), съответно 38 с ХП (8 с лек, 24 с умерено тежък и 6 с напреднал), 12 с ОП и 7 с ПТ, ПР. Преалбумин и РСП са повторно изследвани в 58 пациента, витамин А и Е- в 32, витамин Д- в 48. Демонстрирахме подобряване на общото състояние и клинична картина със значимо повишаване на ИТМ, фигура 21.



Фигура 21. Средни нива на ИТМ при първия и втори мониторинг

Асимптомните пациенти при повторното проследяване бяха 46 (79,31%) като от съобщилите за малабсорбционни прояви (n=12) 7 са с консумативен синдром (12,07% от всички проследени), фигура 22. Посредством теста на Мак Неймар установяваме сигнификантно понижаване в честотата на редукцията на т.т. и анамнестичните данни за стеаторея, както в общата група пациенти ((p=0,000 и p=0,000), така и в групата с ХП (p=0,001 и p=0,008).



Фигура 22. Честота на съобщаваната симптоматика при първия и втори мониторинг

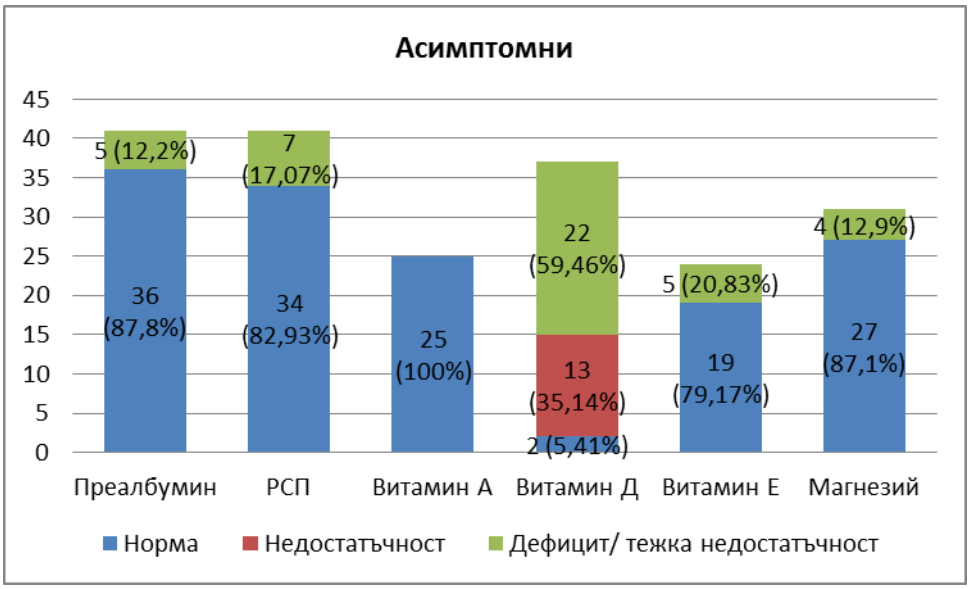
На таблица 10 са показани наблюдаваните от нас промени в стойностите на нутритивните параметри. Установихме повишаване при всеки един от тях, като сигнификантно то бе за преалбумин, витамини А, Д и Е, хемоглобин, албумин.

	Първоначален мониторинг	Абсолютна промяна	% промяна	p-value
Прелабумин, g/L	0.218±0.105	0.040	18.49	0.004
РСП, g/L	0.038±0.029	0.004	9.414	NS
Албумин, g/L	40.825±5.91	2.738	6.705	0.003
Витамин А, µg/L	512.667±326.64	92.15	17.974	0.002
Витамин Д, nmol/L	33.87±23.79	8.61	25.418	0.006
Витамин Е, mg/L	6.218±5.77	4.90	78.861	0.001
Mg, mmol/L	0.811±0.07	0.008	1.000	NS
Hb, g/L	135.83±21.47	4.776	3.516	0.020

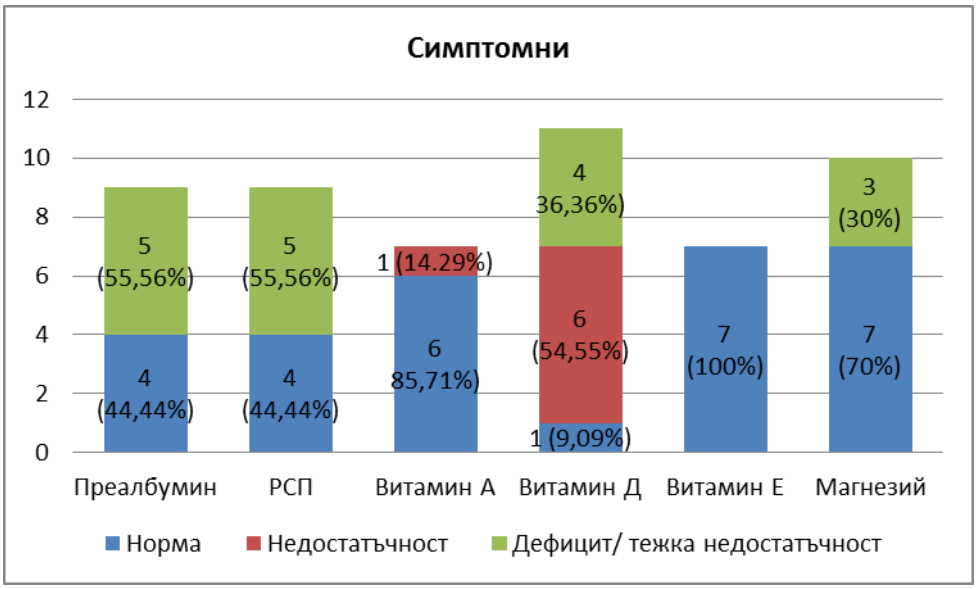
Таблица 10. Промени в стойностите на нутритивните параметри при второто проследяване

Статистически значимо повишаване на албумин се демонстрира чрез тест на Уилкоксън при ХП и ОП (p=0,03 и p=0,01). Наблюдаваме по-високи стойности на витамин Д при пациентите с ПР при повторното проследяване (p=0,04).

Разпределението на дефицитите на нутритивните маркери при симтомните и асимптомни пациенти е представено като брой и процент от всички изследвани по съответния показател на фигури 23 и 24. При асимптомните и симптомните пациенти впечатление прави персиситиращият дефицит и тежка недостатъчност на витамин Д при повече от половината болни, налагащо субституция на витамин Д пер ос.



Фигура 23. Разпределение на нутритивния статус при асимптомни пациенти



Фигура 24. Разпределение на нутритивния статус при симптомни пациенти

Изследвахме факторите, които биха имали отношение в повишението на нутритивните показатели при повторното наблюдение (пол, етиология, възраст, давност на заболяването, степента на тежест на ХП по M-ANNHEIM и Cambridge класификацията, MUST, ИТМ, ЗД, тютюнопушенето, алкохолната консумация; наличието на дивертикули, канал на Санторини, склерозиращ папилит, WON, на псевдокисти, калцификати, панкреатолитиаза). Влиянието им върху разликите, които в същността си са количествена променлива, тествахме като наличието на разлика между две средни, след което прилагожихме т-тест за проверка значимостта на тази разлика. При променливите с повече от две нива се приложи дисперсионен анализ. За витамин А не установихме сигнификантна връзка между изброените фактори и повишението на нивата. Нивата на витамин Д значимо се повлияват от възрастта на пациентите и алкохолната генеза на панкреасната патология. Възрастта влияе на промените в стойностите и на витамин Е. По-изразено изменение на витамин Е наблюдаваме при пациентите със склерозиращ папилит.

4.2. ОЦЕНКА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИЯ РИСК

Оценката на ССР се осъществи с помощта на общоприетите скорови системи SCORE и Framingham, разширен липиден профил, аполипопротеини А1, А2, В100, С3.

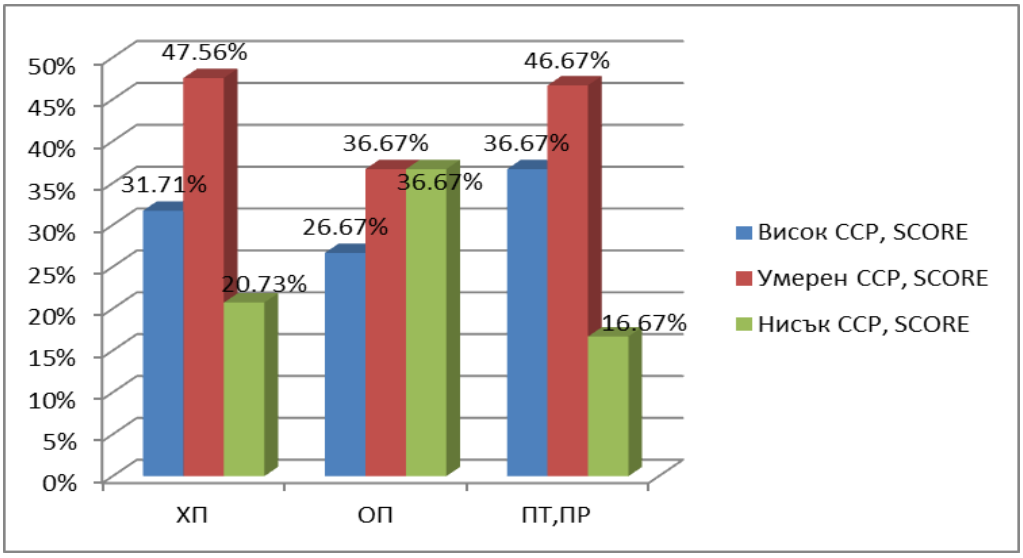
SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) Risk Chart

От всички 142 пациента, 45 (34 мъже, 11 жени, възраст 53,96±14.6г.) са с висок/много висок риск от развитие на фатален СС-инцидент в следващите 10 години спрямо SCORE Risk Chart. Висок риск за ОМИ спрямо съотношението апоВ/апоА се

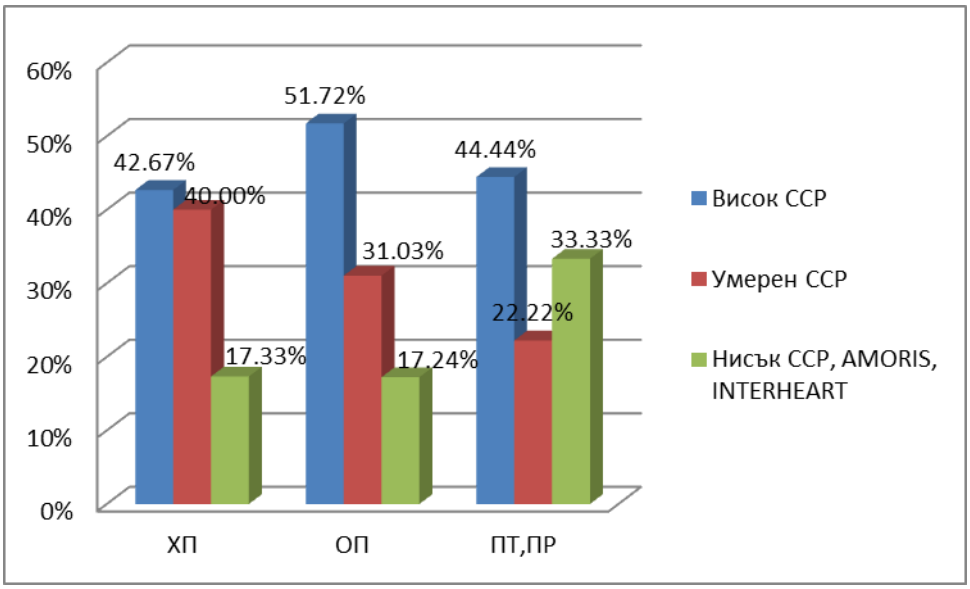
потвърди при 23 (51,11%) от тях (18 мъже, 5 жени), а нисък риск за ОМИ се наблюдава в 8 (17,78%; 7 мъже, 1 жена), фигура 25, 26.

64 от всички пациенти (36 мъже, 28 жени, възраст 55,12±14,71г.) са с умерен ССР спрямо SCORE Risk Chart. Висок риск за ОМИ спрямо съотношението апоВ/апоА се наблюдава при 25 от тях (39,06%, 16 мъже, 9 жени), а нисък- в 12 (18,75%; 8 мъже, 4 жени), фигура 25, 26.

33 пациента (18 мъже, 15 жени, възраст 34,33±14,65г.) са с нисък ССР спрямо SCORE Risk Chart. Висок риск за ОМИ спрямо съотношението апоВ/апоА се наблюдава при 7 от тях (21,21%, 3 мъже, 4 жени), а нисък- в 1 мъж на 35г, фигура 25, 26.



Фигура 25. Разпределение на ССР по SCORE Risk Chart спрямо диагнозата



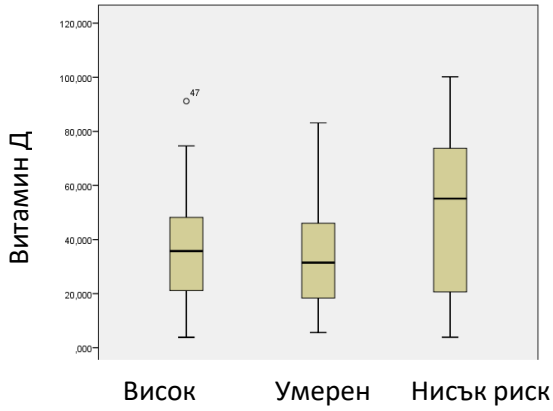
Фигура 26. Разпределение на ССР (ОМИ по AMORIS, INTERHEART) спрямо диагнозата

Средните нива на липиди и аполипопротеини спрямо ССР са представени на таблица 11.

	Висок/ Много висок ССР, SCORE	**Умерен ССР, SCORE**	**Нисък ССР, SCORE**	**p-value**
Апо А-1	120,76±36,39	125,03±31,40	119,88±36,07	NS
Апо В-100	128,16±77,79	110,88±33,66	102,20±26,84	NS
Апо А-2	0.255±0.095	0,286±0.095	0.266±0.0956	NS
Апо С3	70±45,55	61±45,54	52±43,12	NS
HDL	0,99±0,39	1,08±0,39	1,01±0,37	NS
LDL	3,86±3,29	3,29±1,16	2,82±0,64	NS
NON-HDL	4,94±3,29	4,36±1,59	3,57±0,74	0,04
VLDL	1,07±0,59	0,81±0,34	0,74±0,28	0.004
ТС	5,93±3,25	5,451±1,64	4,65±0,84	NS
ТГ	1,95±1,33	1,55±1,08	1,27±0,58	0.03
ТС/HDL	5,93±3,25	5,85±3,53	4,74±1,49	0.05

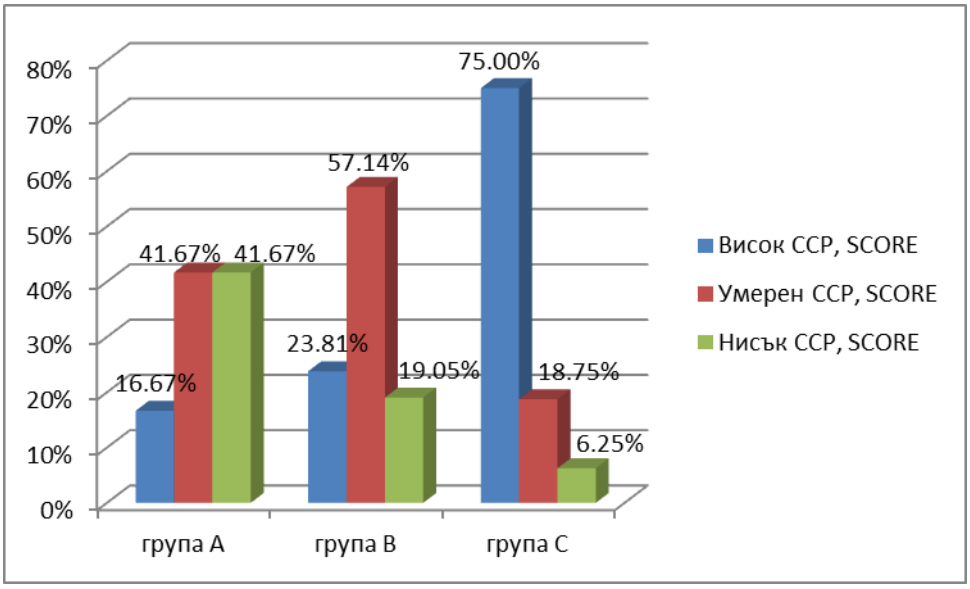
Таблица 11. Средни нива на липидния профил и аполипопротеини спрямо SCORE Risk

Изследваха се взаимовръзките на ССР спрямо SCORE Risk Chart с липиден профил, аполипопротеините А1, А2, В, С3 и нутритивните маркери (витамин А, Е, Д, преалбумин и РСП). Аполипопротеин А2, С3, витамин А, Е, Д са изследвани в 86, 80, 82, 83,127 от всички пациенти. Разпределението им спрямо ССР по SCORE Risk Chart е както следва: апо А2 (при 28 пациента с висок, 41 с умерен, 17 с нисък ССР), апо С3 (при 26 пациента с висок, 40 с умерен, 14 с нисък ССР), витамин А (при 24 пациента с висок, 38 с умерен, 20 с нисък ССР), витамин Е (при 25 пациента с висок, 38 с умерен, 20 с нисък ССР), витамин Д (при 38 пациента с висок, 57 с умерен, 33 с нисък ССР). Статистически значими корелации се установяват между ССР спрямо SCORE Risk Chart и non-HDL (p=0,04), VLDL (p=0,004), ТГ (p=0,03), ТС/HDL (p=0,05) и витамин Д (p=0,016), предствени на фигура 27.



Фигура 27. Средни нива на витамин Д спрямо степента на ССР, SCORE Risk

ССР спрямо SCORE Risk Chart корелирира статистически значимо само с пол, възраст, захарен диабет при всички пациенти, p<0,05. При пациентите с ХП ССР корелира значимо със степента на тежест на ХП (p=0.002), без да се намира значима взаимовръзка с тежестта на морфологичните промени по Cambridge (p=0,21), фигура 28.



Фигура 28. Разпределение на ССР по SCORE Risk Chart спрямо тежестта на ХП

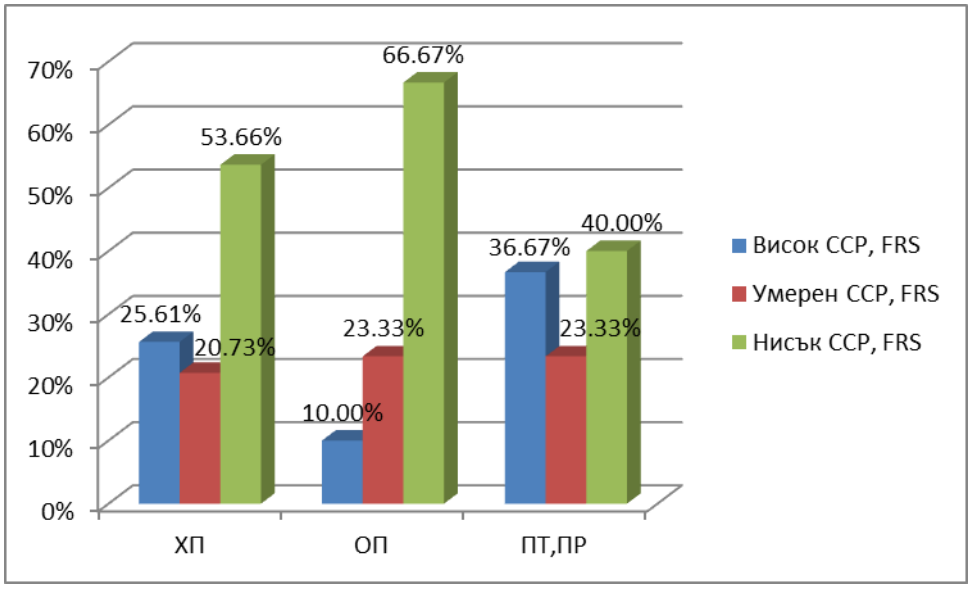
Изследва се връзката на усложнения с WON ОП със степента на тежест на ССР като не се установи значима разлика (p=0,925).

FRAMINGHAM RISK SCORE (FRS)

От всички 142 пациента, 35 (32 мъже, 3 жени, възраст 60,03±14.62г.) са с висок ССР спрямо Framingham Risk Score. Висок риск за ОМИ спрямо съотношението апоВ/апоА се наблюдава при 60% - 18 мъже и всички 3 жени, а нисък- при 5 мъже (14,29%), фигура 29.

31 от всички пациенти (22 мъже, 9 жени, средна възраст 55,61±14,54г.) са с умерен ССР спрямо Framingham Risk Score. Висок риск за ОМИ спрямо съотношението апоВ/апоА в субгрупата се наблюдава при 13 от тях (9 мъже, 4 жени; 41,94%), а нисък- в 6 мъже (19,35%), фигура 29.

76 пациента (42 жени, 34 мъже) са с изчислен нисък ССР спрямо Framingham Risk Score. В допълнение наблюдавахме висок риск за ОМИ спрямо съотношението апоВ/апоА при 25 от тях (12 мъже, 13 жени; 33,89%), а нисък риск- при 16 (9 мъже, 7 жени 21,05%), фигура 29.



Фигура 29. Разпределение на CCP по FRS спрямо диагнозата

Средните нива на липиди и аполипопротеини спрямо CCP са представени на таблица 12.

	Висок CCP, FRS	**Умерен CCP, FRS**	**Нисък CCP, FRS**	**p-value**
Апо А-1	107,97±39,85	119,86±27,80	130,65±30,09	0.007
Апо В-100	135,54±86,76	119,58±40,92	103,34±25,08	0.02
Апо А-2	0,246±0,1119	0,31±0,098	0,272±0,081	NS
Апо С3	59,09±60,30	70,5±36,57	60,86±40,15	NS
HDL	0,82±0,39	1,02±0,36	1,15±0,35	0.0002
LDL	4,20±3,20	3,40±1,30	2,97±0,78	0.02
NON-HDL	5,36±3,65	4,70±1,84	3,79±1,01	0,003
VLDL	1,10±0,63	1,03±0,46	0,73±0,25	0,0001
ТС	6,24±3,64	5,72±1,90	4,94±1,11	0.02
ТГ	2,04±1,42	2,03±1,24	1,25±0,71	0,0002
ТС/HDL	9,59±9,75	6,38±3,63	4,65±1,64	0,0001

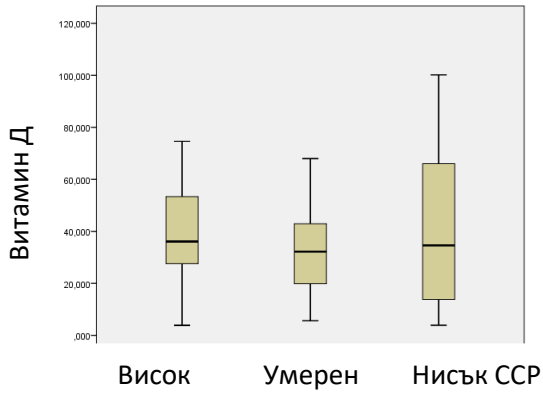
Таблица 12. Средни нива на липидния профил и аполипопротеини спрямо степента на CCP, FRS

Изследваха се взаимовръзките на CCP спрямо FRS с липиден профил при всички пациенти, аполипопротеините А1, А2, В, С3 и нутритивните маркери (витамин А, Е, Д, преалбумин и РСП). Аполипопротеин А2, С3, витамин А, Е, Д са изследвани при същите пациенти, както бе демонстрирано при изследването на CCP по SCORE Risk Chart, като разпределението им спрямо CCP по FRS е следното: апо А2 (при 24 пациента с висок, 17 с умерен, 45 с нисък CCP), апо С3 (при 22 пациента с висок, 16 с умерен, 42 с нисък CCP), витамин А (при 19 пациента с висок, 12 с умерен, 51 с нисък CCP), витамин Е (при 19 пациента с висок, 13 с умерен, 51 с нисък CCP), витамин Д

(при 34 пациента с висок, 28 с умерен, 65 с нисък ССР). Статистически значими корелации се установяват между ССР спрямо FRS и HDL (p=0.0002), ТС (p=0.02), LDL (p=0.02), non-HDL (p=0,003), VLDL (p=0,0001), ТГ (p=0,0002), TC/HDL (p=0,0001). За разлика от SCORE Risk Chart, при пациентите с висок ССР спрямо FRS наблюдаваме сигнификантно по-високи нива аро В (p=0.02) и по-ниски нива аро А (p=0.007), както и повишен риск от ОМИ спрямо съотношението АпоВ/АпоА (p=0,04). Не се демонстрира значима взаимоимовръзка с нивата на мастноразтворими витамини включително витамин Д (p=0,237), както и с РСП и преалбумин.

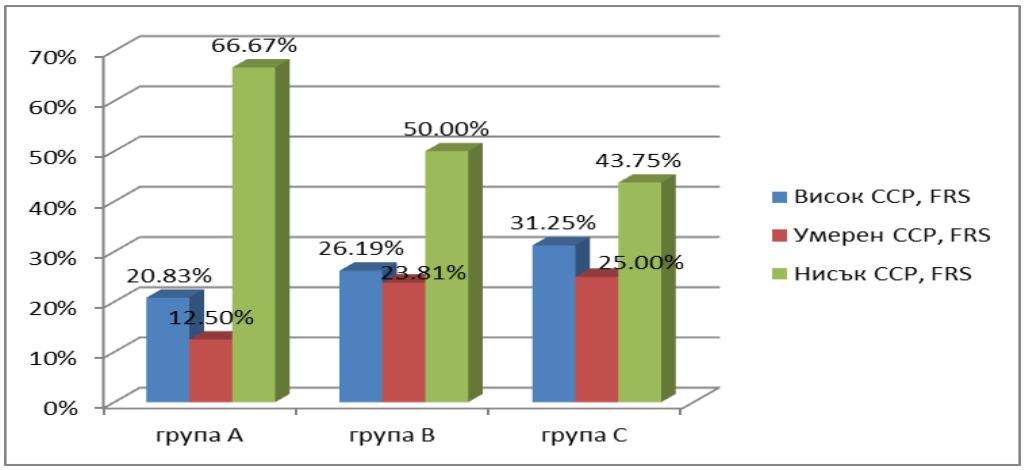
Очаквано, съществува взаимовръзка с възрастта, p=0,006. Не се установи значима взаимовръзка със захарен диабет, както и с морфологичните промени при ХП.

Допълнително се изследва ССР за групата пациентите с ХП. Установи се значимо по-ниски нива на витамин Д при пациентите с умерен ССР (FRS) спрямо тези с нисък риск, p=0,05. Такава взаимовръзка не се наблюдава при изследване на ССР по SCORE Risk Chart, фигура 30.



Фигура 30. Средни нива на витамин Д спрямо ССР (FRS) при пациенти с ХП

Подобно на SCORE Risk Chart се наблюдава тенденция за повишаване на ССР (FRS) с напредване на тежестта на ХП, но това не се доказа статисически значимо (p=0.43), фигура 31. Аналогично бе наблюдението с тежестта на морфологичните промени по Cambridge (p=0,12).



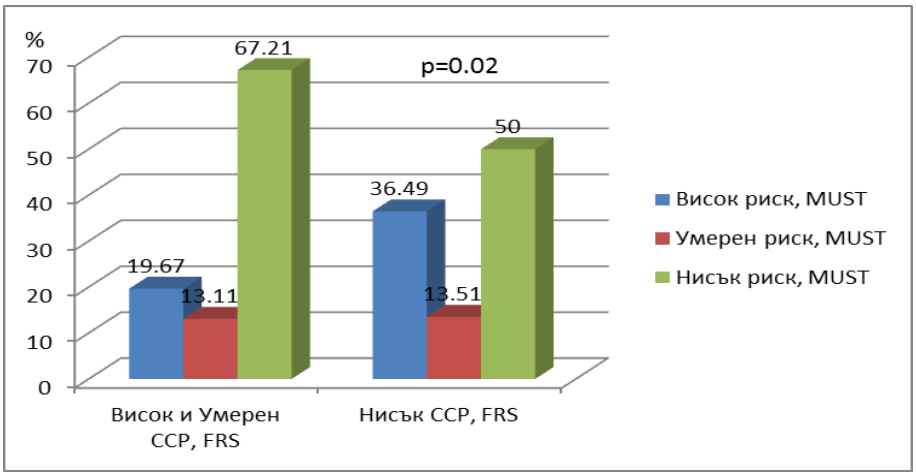
Фигура 31. Разпределение на ССР по FRS спрямо степента на тежест на ХП

Липсва значима връзката между наличието на WON при ОП със степента на тежест на ССР (p=0,126).

При съпоставка на FRS със скоровата система SCORE Risk Chart се наблюдава разминаване в оценката на риска основно за умерен и нисък. От 45 пациенти с висок риск спрямо SCORE Risk Chart, 9 са с нисък (7 с ХП, 1 с ОП, 1 с ПТ) и 10 с умерен ССР по Framingham (3 с ХП, 2 с ОП, 5 с ПТ, ПР). От 64 пациенти с умерен риск спрямо SCORE Risk Chart, 8 пациента (5 мъже с ХП, 3 мъже с ПТ,ПР) са с висок и останалите 36 (13 мъже и 23 жени) са с нисък риск спрямо Framingham (18 с ХП, 8 с ОП, 10 с ПТ,ПР). При 93,94% от пациентите с нисък риск спрямо SCORE Risk Chart е установен и такъв спрямо Framingham (1 мъж с ПТ е с висок риск спрямо FRS и една жена с ОП е с умерен).

СЪРДЕЧНОСЪДОВ РИСК и MUST

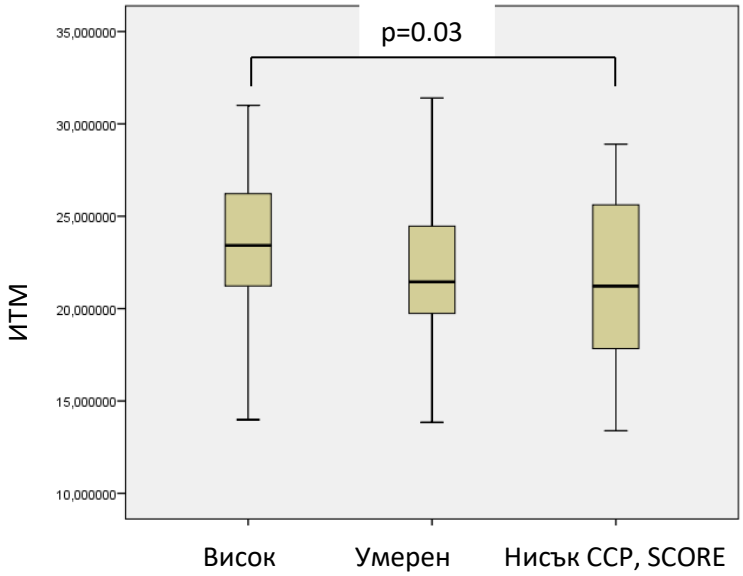
Изследва се взаимовръзката на риска от фатално СС-събитие в следващите 10 години с малнутритивния риск (MUST) и ИТМ. При използване на SCORE Risk Chart липсва значима корелация с двата показателя, p=0.60, p=0.19. Подобно наблюдение има и при изследане на съотношението АпоВ/АпоА 1 като с повишаване на малнутритивния риск намалява ССР от фатален инцидент вкл. ОМИ, p=0.62, p=0.22, свързано и с повишената мастна абсорбция. Наблюдава се значимо по-нисък малнутритивен риск само в групата пациенти с висок и умерен ССР по FRS спрямо тези с нисък ССР, p=0,02, фигура 32. Липсва аналогична корелация с ИТМ, p=0,25.



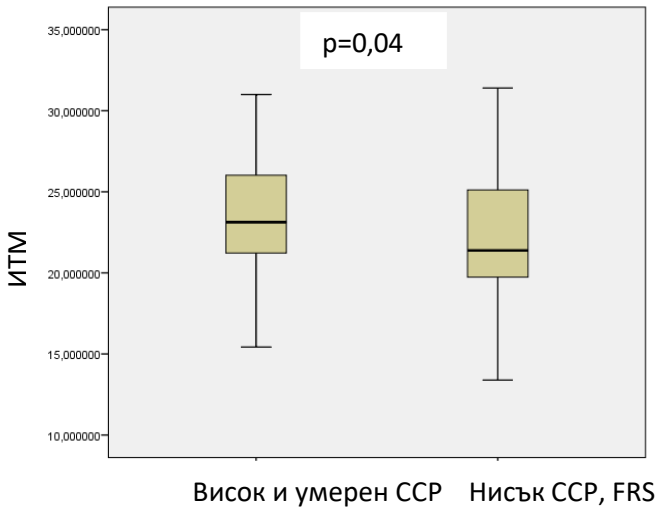
Фигура 32. Разпределение на малнутритивния риск (MUST) спрямо степента на ССР (FRS)

Допълнително се изследваха корелациите между ССР с риска за малнутриция и ИТМ при пациентите с ХП. Наблюдава се статистически значимо по-висок ИТМ при пациентите с висок ССР по SCORE Risk Chart спрямо тези с нисък, p=0,03 (фигура 33),

при пациентите с висок и умерен ССР по FRS спрямо тези с нисък ,p=0,04 (фигура 34), без да има значима взаимовръзка с MUST (p=0,08, p=0,21).



Фигура 33. Средни нива на ИТМ спрямо степента на ССР (SCORE Risk Chart)



Фигура 34. Средни нива на ИТМ спрямо степента на ССР (FRS)

Дефицитът на витамин Д се асоциира както със сърдечно-съдовите рискови фактори (АХ, ЗД, метаболитен синдром, левокамерна хипертрофия), така и с ОМИ и общата СС-смъртност. Както по-горе бе показано, сигнификантно по-ниски стойности на витамин Д се установяват при пациентите с висок и умерен малнутритивен риск (MUST) спрямо тези с нисък (p=0,032), което е причина за повишен ССР.

ОЦЕНКА НА ЛИПИДЕН ПРОФИЛ И АПОЛИПОПРОТЕИНИ

Липиден профил

Стойностите на разширения липиден профил при изследваните пациенти общо и по групи спрямо диагнозата са представени на таблици 13, 14.

		Общо			
	N	Mean	SD	Min	Max
TC	128	5.44	2.25	2.08	20.47
LDL	117	3.39	1.89	0.87	16.9
HDL	129	1.04	0.39	0.21	1.94
non-HDL	128	4.39	2.25	1.14	19.98
TC/HDL	128	6.30	5.66	2.2	45
ТГ	128	1.62	1.11	0.45	7.68
VLDL	117	0.89	0.45	0.17	3.08

Таблица 13. Стойности на разширения липиден профил в общата група пациенти

	ХП					ОП					ПТ, ПР				
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max
TC	73	5.61	1.91	2.08	13.59	26	4.78	1.37	2.72	7.91	29	5.60	3.37	2.52	20.47
LDL	65	3.45	1.44	0.87	9.6	24	2.92	0.99	1.71	5.76	28	3.64	3.06	1.15	16.9
HDL	73	1.12	0.35	0.26	1.94	27	0.89	0.40	0.31	1.84	29	0.96	0.43	0.21	1.79
non-HDL	73	4.49	1.85	1.14	12.25	26	3.90	1.26	2.34	7.39	29	4.58	3.53	1.63	19.98
TC/HDL	73	5.51	2.68	2.2	17.77	26	6.34	3.16	2.7	15.85	29	8.26	10.60	2.30	45
ТГ	73	1.69	1.29	0.47	7.68	27	1.50	0.70	0.53	3.24	29	1.55	0.94	0.45	4.38
VLDL	65	0.88	0.41	0.4	2.65	24	0.88	0.37	0.24	1.7	28	0.90	0.61	0.17	3.08

Таблица 14. Стойности на разширения липиден профил спрямо диагнозата

Дислипидемия с високи/ много високи нива на ТС/ ТГ/ LDL спрямо ATP III класификацията се установява в 34 пациента (22 мъже, 12 жени, средна възраст 50,18±14.50г.), а гранично високи – при 24 (14 мъже, 10 жени, средна възраст 53,75±14.55г.). Дислипидемия с гранично високи и високи нива на атерогенните ТС/ ТГ/ LDL се наблюдава в 50,68% от пациентите с ХП, в 26,92% от тези с ОП и в 48,28% от пациентите с ПТ, ПР. Няма разлика в нивата им спрямо пол, диагноза.

Липсва корелация между нивата на липидите и анамнестичните данни за суспектна стеаторея ($p>0,05$). Нивата им не се влияят от ко-морбидитет със ЗД и

вредности (алкохол, тютюнпушене). Значимо по-високи нива HDL наблюдаваме при жените.

Стойностите на LDL, общия холестерол и ТГ при всички изследвани пациенти корелират значимо с преалбумина и РСП, витамин А и Е (таблица 15), редукцията на т.т. (p=0,035, p=0,003 и p=0,004) и ИТМ (таблица 16). LDL и ТС корелират обратно пропорционално с CRP (p=0,006, и p=0,000, таблица 16), както и с магнезий и с наличието на псевдокисти (p=0,022 и p=0,019).

	Преалбумин		РСП		Вит. Д		Вит. А		Вит. Е	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
LDL	0,324	0,000	0,357	0,000	0.62	0.049	0.552	0.000	0.35	0.005
ТГ	0,223	0,009	0,422	0,000	0.107	0.26	0.568	0.000	0.171	0.145
ТС	0,409	0,000	0,446	0,000	0.122	0.197	0.603	0.000	0.298	0.01
HDL	0,345	0,000	0.23	0.09	0,608	0,049	0,164	0,161	0,18	0,123
Non-HDL	0,311	0,001	0,34	0.07	-0,912	0,01	0,64	0,000	0,406	0,001

Таблица 15. Корелация на липиден профил с маркери за протеинова малнутриция и мастноразтворими витамини.

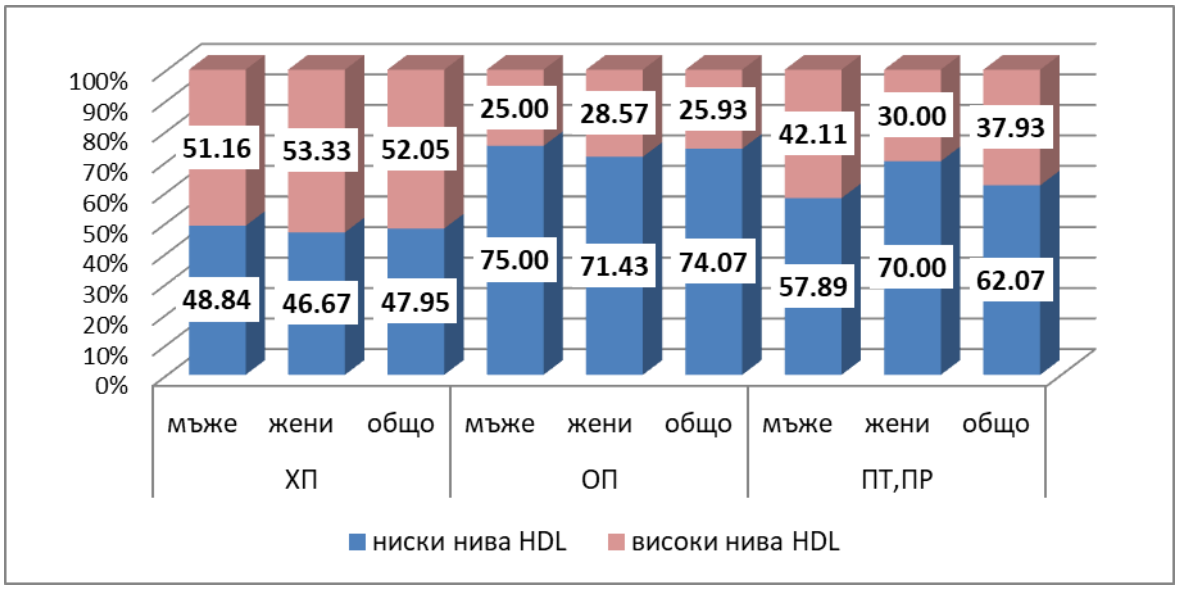
	Hb		Mg		cRP		ИТМ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
LDL	0.282	0.002	0.18	0.057	-,256	0,005	0,249	0,038
ТГ	0.078	0.383	0.002	0.978	0,165	0,076	0,374	0,001
ТС	0.341	0.000	0.243	0.007	-,317	0,000	0,242	0,035
HDL	0,264	0,002	0,258	0,004	-,573	0,000	-0,981	0,003
Non-HDL	0,147	0,112	0,161	0,087	-,199	0,035	0,167	0,168

Таблица 16. Корелация на липиден профил с хемоглобин, магнезий, cRP, ИТМ.

Установи се значимо понижаване на нивата на атерогенните липиди с повишаване на малнутритивния риск, свързано и с мастната малабсорбция (p=0,003 за ТС, p=0,012 за ТГ и p=0.012 за LDL).

. Нивата VLDL са повишени при 55 пациента (37 мъже, 16 жени, средна възраст 53,60±14.42г. С повишаване на малабсорбцията се понижават нивата на VLDL, p=0,035.

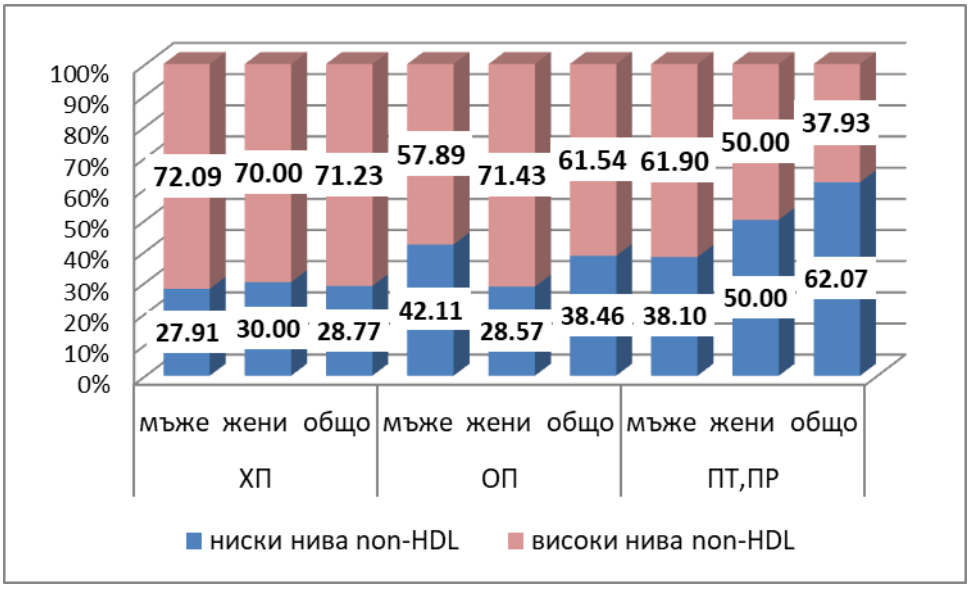
Ниски нива на HDL, свързани с повишен ССР, наблюдаваме при 73 пациента (47 мъже и 26 жени, средна възраст 52,90±14.45г.) - общо при 56,59% от всички изследвани пациенти. Разпределението спрямодиагнозата и пола е представено на фигура 35. Статистически значимо най-ниски стойности се отчитат при пациентите с ОП (p=0,005).



Фигура 35. Разпределение на ниските и високи нива HDL спрямо диагнозата и пола

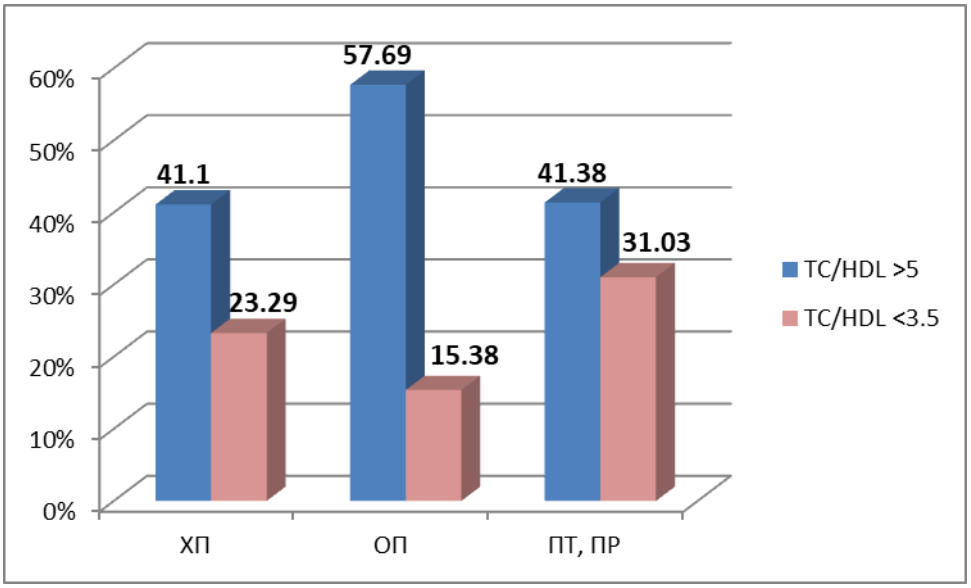
HDL корелира значимо с пола (по-ниски при мъжете, p=0,000). Не се влияе от възрастта, консумативния синдром (вкл. ИТМ) и стеатореята, ЗД, тютюнопушене, алкохолен прием. Стойностите са значимо по-ниски при хронично-рецидивиращи панкреатити (1,08±0,38 срещу 0,88 ±0,41, p=0,004) и при развити WON (1,08±0,37 срещу 0,86±0,42, p=0,049). Установи се значима взаимовръзка с нивата на преалбумин , РСП, хемоглобин и магнезий и обратна зависимост с CRP (таблица 15,16). Липсва взаимовръзка с нивата на мастноразтворимите витамини А, Е, Д (таблица 15). Нивата на HDL не корелират значимо със степента на малнутриция спрямо MUST (0,998±0,39 за висок, 1,018±0,42 за умерен и 1,07±0,39 за нисък риск) .

Атерогенни нива на non-HDL (над 3,36 mmol/L) се наблюдават в 86 от пациентите - 54 мъже, 32 жени на средна възраст 51,38±14.42г. Липсват значими разлики в нивата вкл. и спрямо пола, фигура 36. От всички изследвани взаимовръзки се установява значима права корелация с преалбумин, РСП, витамин А и Е и обратна с CRP, таблици 15,16. Липсва такава с възрастта, редукцията на т.т., суспектната стеаторея, ЗД, тютюнопушене, алкохол. Не е значимо по-висок при WON (4,36±2,41 при липса на WON срещу 4,08±1,67 при наличие на WON, p=0.64) и ХРП (4,68±2,90 срещу 3,96±1,41 при ХРП, p=0,26), MUST (4,15±3,14 за висок, 3,70±0,91 за умерен и 4,38±1,99 за нисък риск, p=0,307).



Фигура 36. Разпределение на ниските и високи нива non-HDL спрямо диагнозата и пола

Високи нива на TC/HDL съотношението (TC/HDL>5), свързани с повишен ССР, се наблюдават при 61 от пациентите (48 мъже, 13 жени, средна възраст 51,69±14.42г.), от които при 40 нивата бяха >6 (33 мъже и 7 жени, средна възраст 50,97±14,58г.). Едва при 19 пациента (11 мъже и 8 жени, средна възраст 55,3±14,55г.) отношението е оптимално <3,5. Повишен ССР два пъти над средния спрямо Framingham Heart Study се установява в 11 мъже и при 3 жени на средна възраст 56,46±14,34г. и 53±14,34г. (7 с ХП, 2 с ОП, 5 с ПТ, ПР). Честотата на разпределение на оптималните и високи нива на TC/HDL спрямо диагнозата е представено на фигура 37.



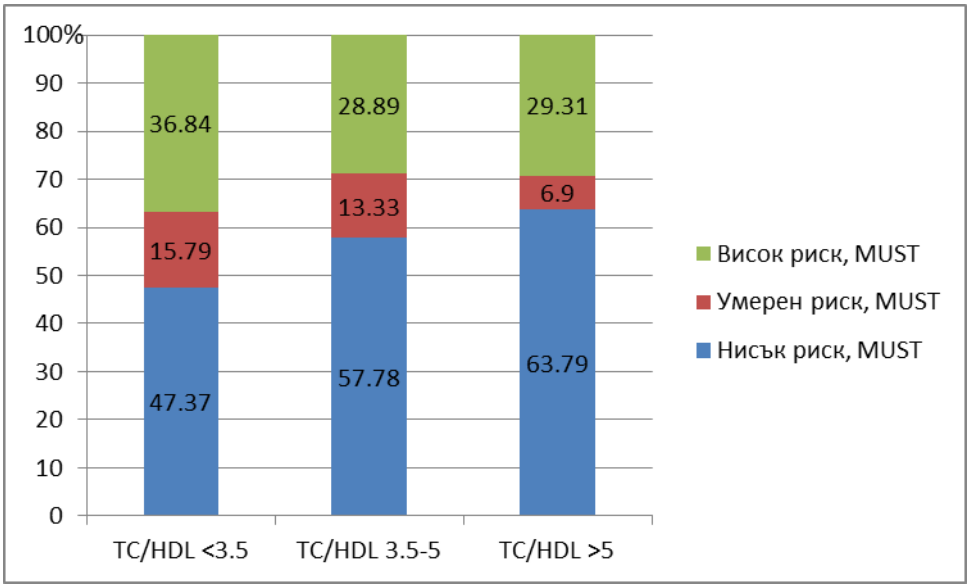
Фигура 37. Разпределение на оптимални и високи нива TC/HDL спрямо диагнозата

Разгледахме взаимовръзката на нутритивния статус и хранителния риск (MUST) с нивата на TC/HDL. Установяват се значимо по-високи нива на РСП и витамин А с

повишаване на съотношението (таблица 17). Липсва подобно наблюдение за MUST (фигура 36).

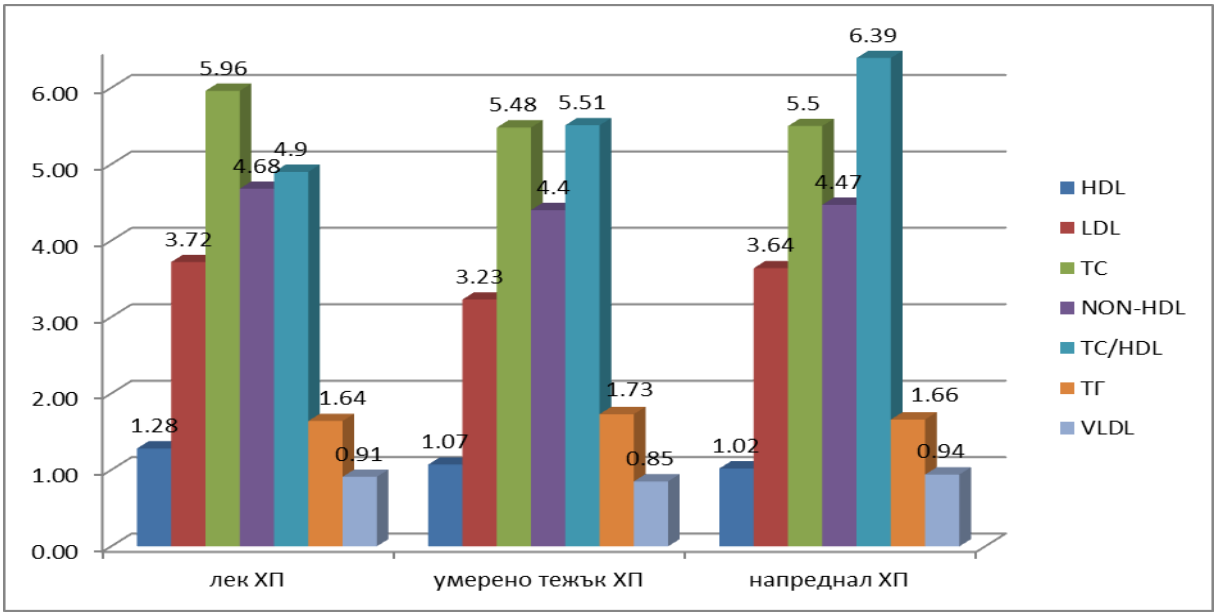
	TC/HDL <3.5	TC/HDL 3.5-5	TC/HDL >5	p-value
Преалбумин	0,18±0.09	0,22±0.09	0,22±0.12	NS
РСП	0.029±0.013	0.037±0.015	0.045±0.03	0.018
Витамин А	370.91±213.39	472.97±207.1	642.15±420.87	0.027
Витамин Е	8.02±4.62	7.95±5.44	9.03±7.09	NS
Витамин Д	41.33±30.51	36.70±24.65	42.71±21.39	NS

Таблица 17. Средни стойности на нутритивни маркери спрямо нивата на TC/HDL

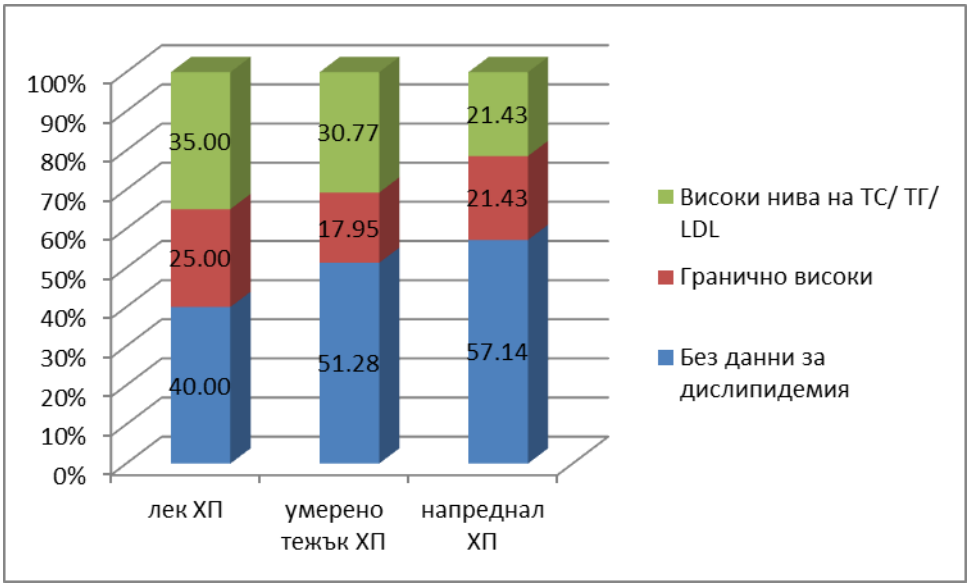


Фигура 36. Разпределение на нивата TC/HDL спрямо малнутриитвния риск (MUST)

Изследва се и взаимовръзката на степента на тежест на ХП по M-ANNHEIM с разширения липиден профил. Средните стойности на параметрите са предствени на фигура 37. Установи се статистически значима разлика в нивата на HDL между лек и умерено тежък ХП, p=0,04. Нивата на атерогенните липиди са по-високи при лек ХП като са с тенденция за повишаване при напреднал ХП, p>0,05. Макар и статистически несигнификантно, се отчита прогресивно нарастване на отношението TC/HDL с напредване на тежестта на ХП във връзка с понижаването на HDL, свързано и с повишен ССР. Липсва значима разлика в честотата на дислипидемия спрямо степента на тежест на ХП и структурните промени по Cambridge (фигура 38).

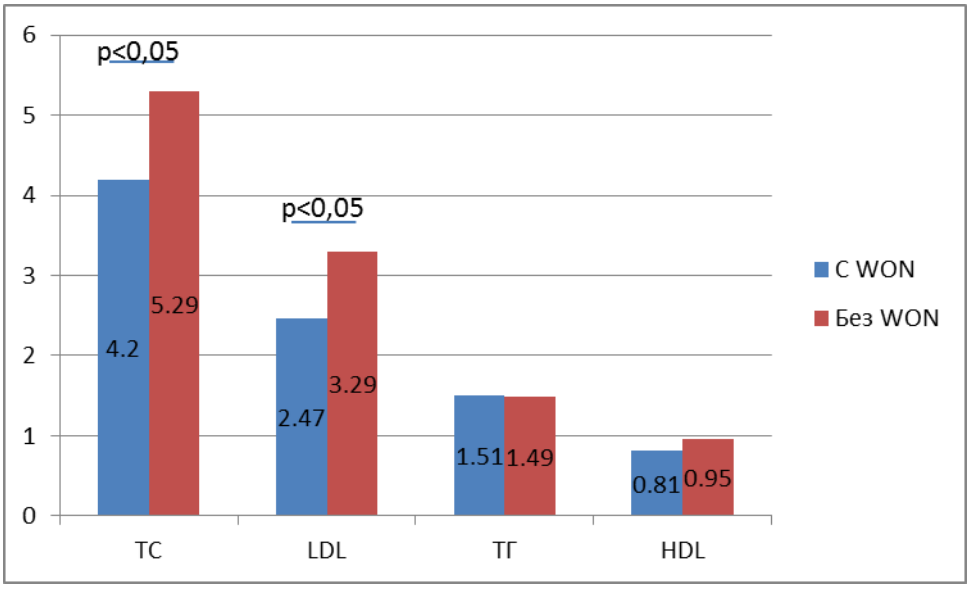


Фигура 37. Средни нива на липиден профил спрямо степента на тежест на ХП



Фигура 38. Разпределение на честотата на дислипидемия спрямо степента на тежест на ХП

При пациентите с ОП се изследва взаимовръзката на разширения липиден профил с наличието/липсата на WON. Установи се, че значимо по-високи нива на LDL и ТС се наблюдават при липса на усложнения (p=0,041), фигура 39.



Фигура 39. Средни стойности на липиди спрямо WON при ОП

Аполипопротеини

Средните стойности на изследваните аполипопротеини A1, A2, B100, C3 са представени на таблица 18 и 19.

		Общо			
	N	Mean	SD	Min	Max
Апо А-1	121	122.51	34.17	19.95	195
Апо В-100	119	114.87	52.50	35	509
Апо А-2	86	0.272	0.095	0.049	0.474
Апо С-3	80	62.3	45.55	4	212

Таблица 18. Стойности на аполипопротеините в общата група пациенти

	ХП					**ОП**					**ПТ, ПР**				
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max
Апо А-1	70	130.61	29.78	72.72	195	23	105.95	33.59	37.7	154.37	28	115.86	39.42	19.95	171.47
Апо В-100	69	115.00	33.03	35	210	23	110.22	36.54	62.4	208.33	27	118.47	92.16	47.30	509
Апо А-2	55	0.286	0.094	0.049	0.474	14	0.233	0.115	0.06	0.439	17	0.260	0.074	0.082	0.385
Апо С-3	52	65.46	44.43	4	212	12	45.67	40.23	8	132	16	64.50	52.60	4	196

Таблица 19. Стойности на аполипопротеините спрямо диагнозата

Нива на апо А1 под долна референтна граница наблюдаваме при 66 пациента (41 мъже и 25 жени), респективно в 54,55% от изследваните. Високи нива на Апо В имат 39 пациента (27 мъже и 12 жени), съответно 32,77% от всички. При 20 пациента се отчитат едновременно ниски АпоА1 и АпоВ. В тази субгрупа 100% имат високи нива на non-HDL и/или TC/HDL. В 20 от изследваните нивата на АпоА2 са под 0,26g/L, а при останалите пациенти- в референтни граници. Само 5 пациента са с висок над горна референтна граница Апо С3, а 31 са измерени стойности под нормата.

Използвайки критериите на AMORIS и INTERHEART за риск от ОМИ спрямо нивата на АпоВ/АпоА1, изчислихме процента болни с нисък, умерен и висок риск (таблица 20):

	Нисък риск	**Умерен риск**	**Висок риск**
Мъже (n=74)	25,68%	22,97%	52,70%
Жени (n=45)	15,56%	46,67%	40,00%

Таблица 20. Разпределение на риска от ОМИ (AMORIS и INTERHEART) спрямо пола

Подобно на HDL, нивата на апоА-1 са статистически значимо най-ниски при пациентите с ОП (p=0,013) и при мъжете (p=0,000). Липсва корелация спрямо диагнозата и пола за останалите аполипопротеини. Отношението АпоВ/АпоА е значимо по-високо при мъжете и при пациентите с ПТ, ПР. Обратната зависимост спрямо възрастта се оказа значима само за Апо А2 (p=0,019) като с напредване на възрастта нивата на Апо А2 намаляват.

Изследвайки симптомите на малабсорбция, се установяват значимо по-ниски стойности за всички аполипопротеини при съобщена редукция като липсва такава взаимовръзка спрямо суспектната стеаторея като при последната се отчитат незначимо по-високи стойности на Апо А1 и АпоВ. Нивата на ИТМ корелират сигнификантно правопропорционално умерено с Апо А1 и АпоВ и слабо с Апо А2. Приемът на алкохол и тютюнопушенето намаляват нивата на всички аполипопротеини като значимо влияят единствено на Апо С3. ЗД не се оказва значим фактор за всички аполипопротеини, макар да се отчитат по-ниски нива при ендокринна дисфункция (p>0,05).

Разгледаха се взаимовръзките на аполипопротеините А1, А2, В, С3 с нутритивните маркери вкл. магнезий, хемоглобин и с CRP (таблица 21, 22). Всички аполипопротеини корелират значимо с нивата на показателите за протеинова малнутриция (преалбумин и РСП) като тази зависимост е слаба за АпоВ, умерена за АпоА1 и Апо С3 и значителна за АпоА2. От мастноразтворимите витамини А, Е, Д сигнификантна права корелация се наблюдава само за витамин А като тя е умерена за АпоА1 и АпоС3 и значителна за АпоВ и Апо А2. Хемоглобин и магнезий корелират умерено с АпоА1, А2 и С3 и слабо с Апо В.

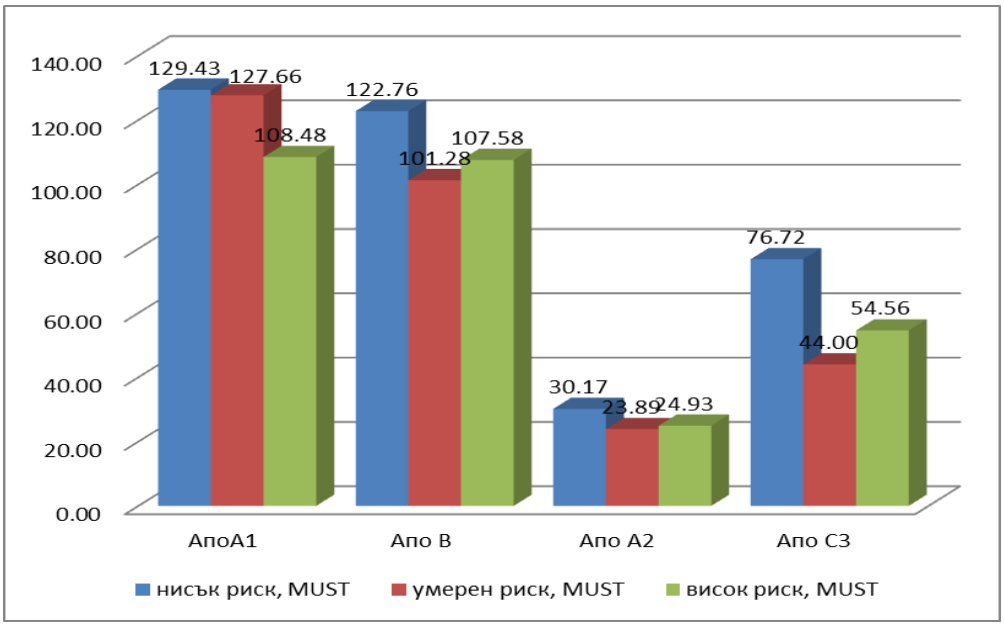
	Преалбумин		РСП		Вит. Д		Вит. А		Вит. Е	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Апо А1	0.452	0.000	0,328	0,001	0.121	0.068	0,317	0,008	-,037	0,761
Апо В100	0,279	0,002	0,346	0,000	0,068	0,491	0,524	0,000	0,195	0,108
Апо А2	0,505	0,000	0,420	0,02	0,172	0,129	0,505	0,000	0,109	0,406
Апо С3	0,332	0,003	0,30	0,024	0,192	0,103	0,449	0,001	0,095	0,49
АпоВ/ АпоА1	-0,08	0,40	0,087	0,372	0,004	0,969	0,244	0,032	0,09	0,459

Таблица 21. Корелация на аполипопротеини с маркери за протеинова малнутриция и мастноразтворими витамини.

	Hb		Mg		cRP		ИТМ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Апо А1	0.359	0.000	0.293	0.001	-.543	0.000	0,331	0,005
Апо В100	0,271	0,003	0.172	0.063	-.111	0.254	0,367	0,002
Апо А2	0,461	0,000	0,357	0,001	-,534	0,000	0,282	0,011
Апо С3	0,324	0,003	0,399	0,001	-,211	0,081	0,116	0,405
АпоВ/ АпоА1	-,025	0,782	-.044	0.634	0.322	0.001	0,085	0,48

Таблица 22. Корелация на аполипопротеини с хемоглобин, магнезий, cRP, ИТМ.

Анализираха се промените в стойностите на аполипопротеините спрямо малнутритивния риск по MUST. Високият малнутритивен риск спрямо MUST е свързан с по-ниски нива на АпоА1, Апо А2, АпоВ и Апо С3, p=0,012, p=0,03, p=0,001 и респективно p=0,04, фигура 40.



Фигура 40. Средни нива на аполипопротеините спрямо малнутритивния риск (MUST)

Изследва се допълнително взаимовръзката на аполипопротеините с MUST при ХП. Установи се значимо намаляване на нивата на апо А1 с нарастване на малнутритивния риск респективно и липидна малабсорбция (p=0,047). Липсва значима взаимовръзка с нивата на апо А2, апо В, апо С3.

Взаимовръзките между изследваните аполипопротеини и липидния профил са представени обобщено на таблица 23. Апо А1 корелира силно с HDL и слабо с общия холестерол. Повишаващите ССР атерогенни Апо В и съотношението АпоВ/АпоА1 корелират значително до много силно с LDL, ТС, NON-HDL, ТГ. Апо С3 корелира слабо с HDL и NON-HDL и умерено с атерогенните LDL, ТС, ТГ. АпоА2, подобно на АпоА1, взаимодейства умерено с HDL и слабо с ТС.

	HDL	**LDL**	**ТС**	**ТГ**	**Non-HDL**
Апо А1	**r=0,851** **p=0,000**	r=0,178 p=0,065	**r=0,262** **p=0,004**	r=-,155 p=0,092	r=0,93 p=0,333
Апо В	r=0,057 p=0,540	**r=0,925** **p=0,000**	**r=0,876** **p=0,000**	**r=0,583** **p=0,000**	**r=0,954** **p=0,000**
АпоВ/АпоА	**r=-,503** **p=0,000**	**r=0,573** **p=0,000**	**r=0,424** **p=0,000**	**r=0,474** **p=0,000**	**r=0,604** **p=0,000**
Апо С3	**r=0,283** **p=0,013**	**r=0,323** **p=0,008**	**r=0,409** **p=0,000**	**r=0,320** **p=0,005**	**p=0,292** **p=0,016**
Апо А2	**r=0,437** **p=0,000**	r=0,197 p=0,097	**r=0,288** **p=0,009**	r=0,082 p=0,469	**r**=0,041 p=0,734

Таблица 23. Корелация между изследваните аполипопротеини и липидния профил

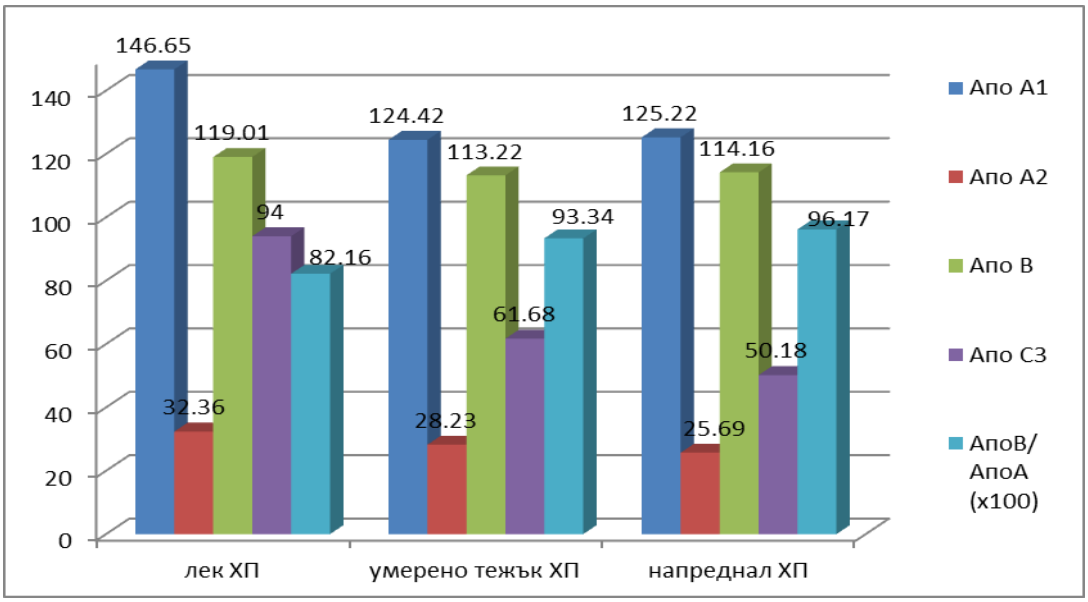
Част от самите аполипопротеини корелират значимо като такива взаимовръзки се установяват между Апо А1 и Апо А2 (значителна) и Апо С3 (умерена); между Апо В и Апо С3 (умерена) и Апо А2 (слаба) и между Апо С3 и Апо А2 (умерена), таблица 24.

	Апо А-1	**Апо В-100**	**Апо С-3**	**Апо А2**
Апо А-1	1	r=0,115 p=0,214	**r=0,375** **p=0,002**	**r=0.556** **p=0.000**
Апо В-100		1	**r=0,400** **p=0,000**	**r=0,248** **p=0.024**
Апо С-3			1	**r=0.443** **p=0.000**
Апо А2				1

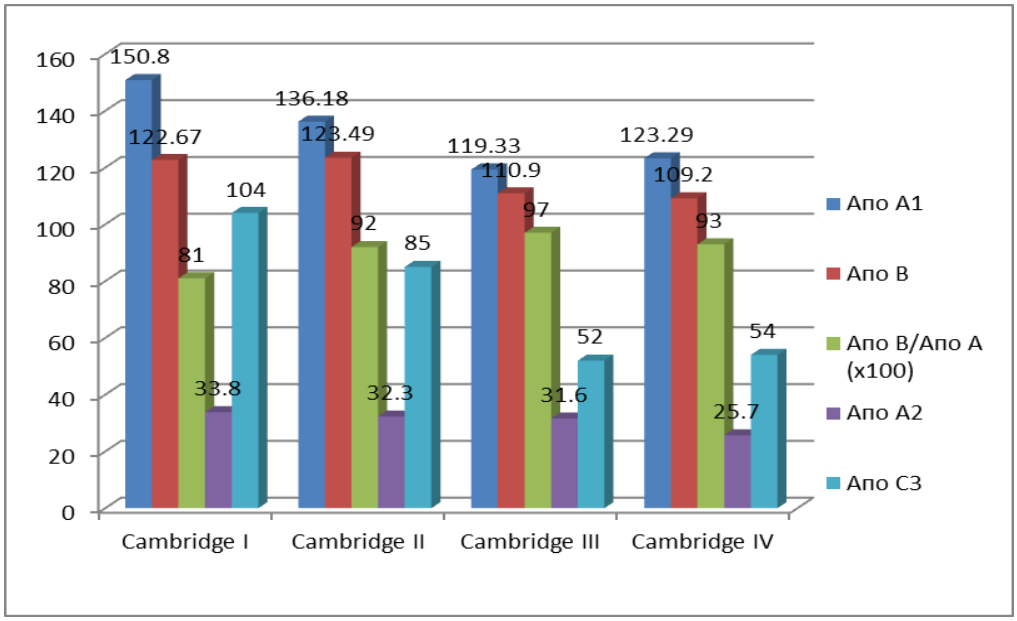
Таблица 24. Корелация между аполипопротеините

Изследва се и взаимовръзката на степента на тежест на ХП по M-ANNHEIM с аполипопротеините А1, А2, В, С3. Средните стойности на параметрите са предствени на фигура 41. Установи се статистически значима разлика в нивата на апо А1 (между

лек и умерено тежък ХП- p=0,007, между лек и напреднал ХП- p=0,04) и Апо С3 (между лек и напреднал ХП, p=0,047). Спадането в нивата на атеро-протективния апо А1 (свързан с HDL) рефлектират в повишените стойности на отношението АпоВ/АпоА1 с напредване на ХП, p>0,05. С напредване на степента на тежест на морфологичните промени при пациенти с ХП (p=0,024, фигура 41) значимо по-ниски нива се наблюдават за апо А1 между Cambridge I- Cambridge III (p=0.03) и между Cambridge I-Cambridge IV (p=0.005); за АпоС3 между Cambridge I, II и Cambridge III, IV (p=0,000). За останалите аполипопротеини липсва статистически значима разлика в нивата, фигура 42.

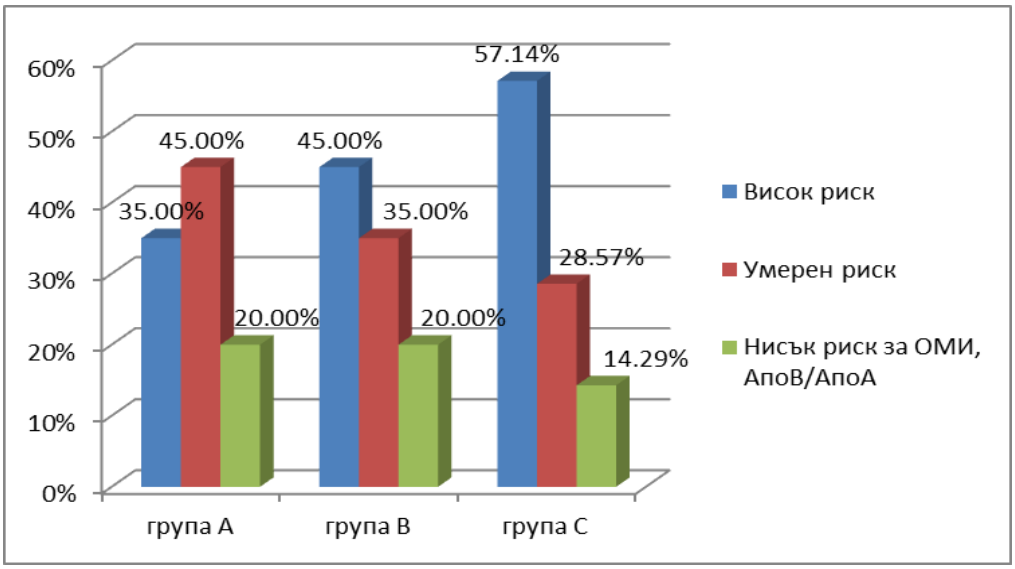


Фигура 41. Средни нива на аполипопротеините спрямо степента на тежест на ХП



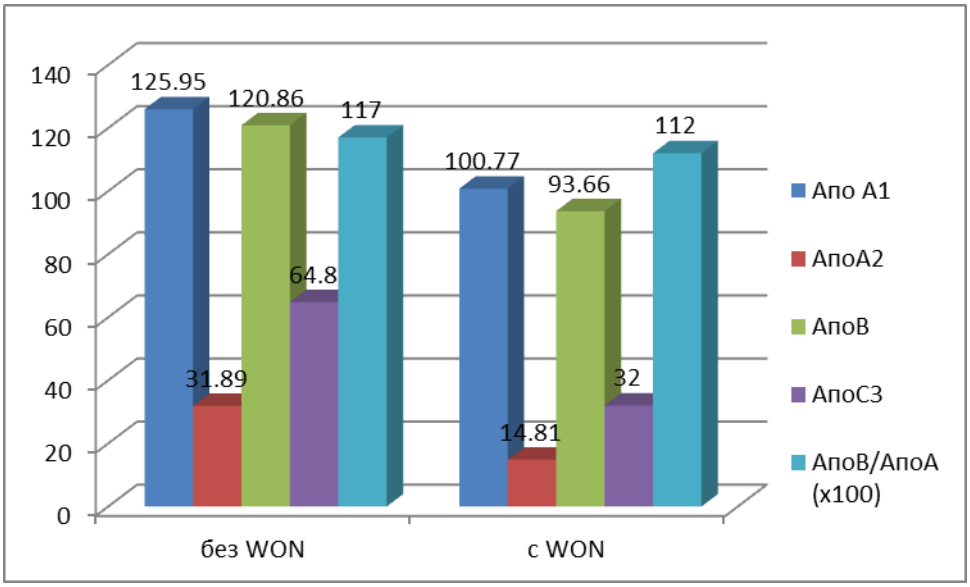
Фигура 42. Средни нива на аполипопротеините спрямо степента на морфологични промени. За АпоА1: Cambridge I- III: p=0.03, Cambridge I- IV: p=0.005

Не се наблюдава значима разлика в нивата на АроВ/АроА1 съотношението и респективно риска от ОМИ (AMORIS и INTERHEART) спрямо степента на тежест на ХП въпреки по-високия риск при пациентите с напреднал ХП (p=0,25), фигура 43.



Фигура 43. Разпределение на риск от ОМИ (AMORIS и INTERHEART) спрямо степента на тежест на ХП

При пациентите с ОП се изследва взаимовръзката на аполипопротеините А1, А2, В, С3 с наличието/липсата на WON. Статистически значимо по-ниски стойности на Апо А2 имат пациентите с WON (p=0,001), фигура 44.



Фигура 44. Средни стойности на аполипопротеините спрямо WON при ОП

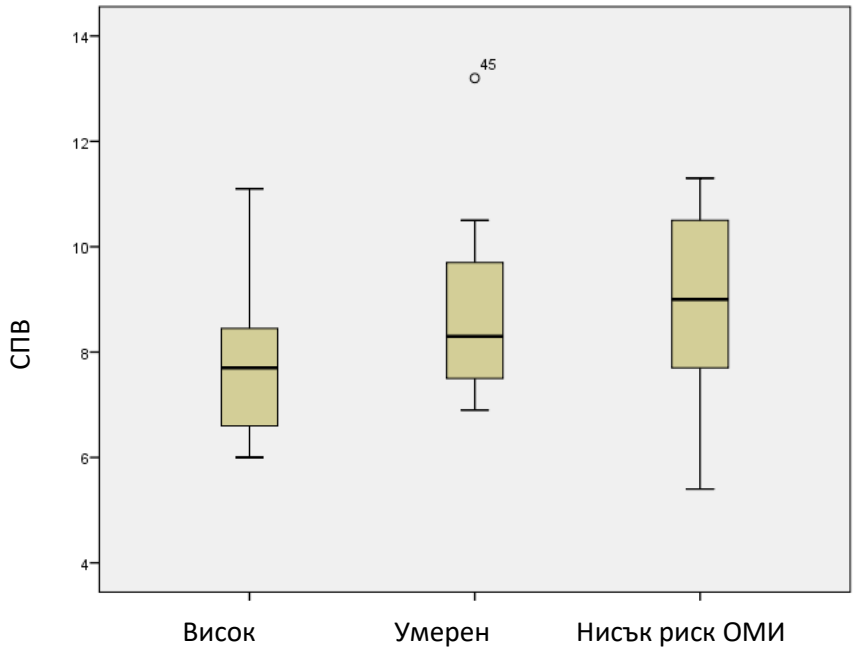
Не се установи значима разлика спрямо наличието/липсата на псевдокисти за АпоА1 (108,36±34,01 / 126,10±33,91, p=0,075). Такава се наблюдава за АпоА2 (0,224±0,104 при наличие срещу 0,287 ±0,86 при липса на псевдокисти, p= 0,032).

При изследване на аполипопротеини за диагностициране на WON при пациентите с ОП и хронично рецидивиращ панкреатит, проведохме следните ROC анализи. За апо А1 установихме AUC от 0,75±0,06 (95% CI, 0,63-0,86) с 78,4% чувствителност и 68,4% специфичност за развитие на WON при cut-off от 107,68. Апо А2 и Апо С3 също дават подобни резултати: AUC=0,812±0,068 (95% CI, 0,68-0,95) с 74,6% чувствителност и 80,0% специфичност.

Скорост на пулсовата вълна (СПВ)

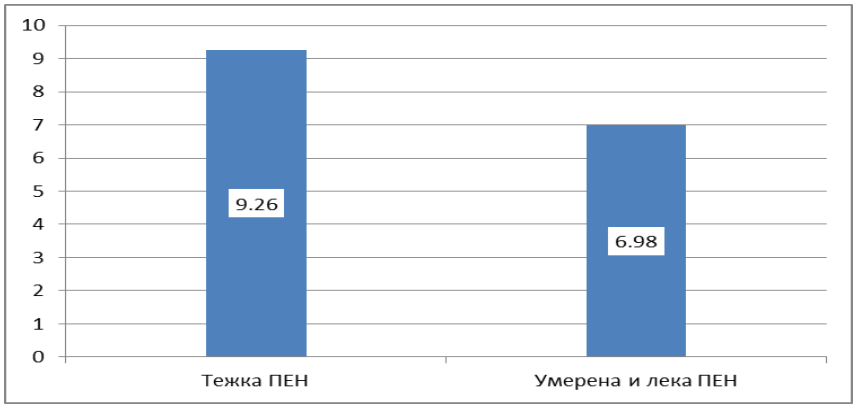
Скоростта на пулсовата вълна е изследвана в 32 от пациентите (14 мъже, 18 жени, средна възраст 55,66±14,52г). 25 са диагностицирани с ХП (6 с лек ХП, 13 с умерено тежък и 6 с напреднал ХП, средни нива 8,31±1,82 м/с), 3 с ОП (средни нива 8,5±0,87 м/с), 4 с ПР (средни нива 9,53±1,47 м/с) като нивата между субгрупите не се различават значимо. Средните стойности на СПВ са 8,47±1,64 м/с. Наблюдавахме значима корелация с възрастта като с повишаване на възрастта се отчитат по-високи стойности на СПВ, p=0,029, r=0,385. Стойностите бяха по-високи при мъжете (8,64±1,72 м/с срещу 8,36±1,78 м/с), p>0,05. Наблюдава се незначително по-ниска СПВ при пациентите с редукция на т.т. (8,07±1,57 м/с срещу 8,89±1,84 м/с, p=0,185) и стеаторейни изхождания (8,17±1,98 м/с срещу 8,62±1,64 м/с, p=0,506). По-високи стойности на СПВ се отчитат при пациентите със ЗД (8,90±1,53 м/с срещу 8,34±1,80 м/с, p=0,435), пушачите (8, 27±1,85 м/с срещу 8,32±1,68 м/с, p=0,53) и съобщилите алкохолна консумация (9,31±2,56 м/с срещу 8,15±1,40 м/с, p=0,088).

Не се наблюдава значима взаимовръзка със ССР и ОМИ (фигура 45).



Фигура 45. Средни нива на СПВ спрямо риска за ОМИ (АпоВ/АпоА1)

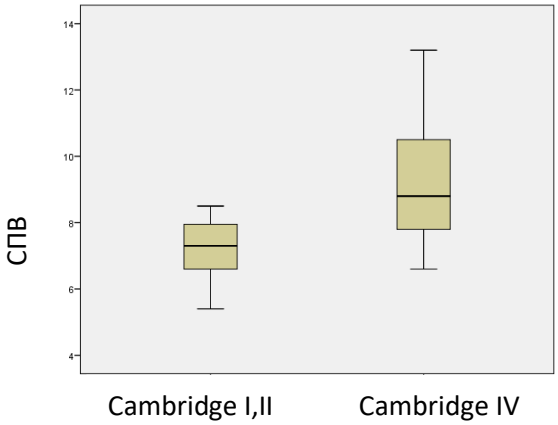
Наблюдават се статистически значимо по-високи нива на СПВ при тежка ПЕН, p=0,003 (фигура 46).



Фигура 46. Средни нива на СПВ спрямо тежестта на ПЕН

Липсва значима разлика в СПВ спрямо степента на тежест на ХП като най-ниска скорост наблюдаваме при пациентите с лек ХП.

Установихме статистически значимо по-високи нива на СПВ при пациентите с ХП с тежки структурни промени (n=14), p=0,027 (фигура 47).



Фигура 47. Средни нива на СПВ спрямо степента на морфологични промени по Cambridge при ХП

Разгледаната взаимовръзка на СПВ с малнутритивния риск по MUST не показа статистическа значимост с най-висока СПВ при умерен риск.

Макар и без статистическа значимост, установихме слаба обратна корелация между СПВ с АпоВ (r=-0,267, p=0,147), АпоВ/АпоА1 (r=-0,219, p=0,237), Апо А2 (r=-0,325, p=0,151) ,LDL (r=-0,374, p=0,071), общия холестерол (r=-0,249, p=0,177), HDL (r=-0,228, p=0,218) ,non-HDL (r=-0,185, p=0,337) и слаба права корелация с ТГ (r=0,104, p=0,586), Апо С-3 (r=0,113, p=0,636) и Апо-А (r=0,121, p=0,51). Липсва значима взаимовръзка с мастноразтворимите витамини (p>0,05) и маркерите за протеинова малнутриция (p>0,05).

ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И ССР

Захарният диабет като самостоятелен фактор за висок ССР е диагностициран при 33 пациента (18 с ХП, 4 с ОП, 11 с ПТ,ПР). Средните нива на кръвна захар на гладно са 6.09±2.14 mmol/L, а на гликирания хемоглобин 5,68±1,07% (n=74). При 25 пациента (15 с ХП, 4 с ОП, 6 с ПТ,ПР) наблюдавахме нарушен глюкозен толеранс на гладно (предиабет).

При 7 пациента със ЗД тип 2 демонстрирахме лош гликемичен контрол с нива на кръвна захар на гладно над 11 mmol/L и/или гликиран хемоглобин над 8%.

Установихме значима корелация на нивата на глюкоза и гликиран хемоглобин със степента на ССР, SCORE Risk Chart (p=0,000, p=0,01). Не наблюдавахме сигнификантна корелация между наличието на ЗД и нивата на аполипопротеини и липиди, p>0,05.

При изследване на взаимовръзките на кръвната захар с нутритивните маркери наблюдаваме значима корелация само с преалбумин с по-високи нива на глюкозата с понижаването му (r= -0.18, p=0.034) в общата група пациенти.

4.3. ОЦЕНКА НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ

На базата на изходните данни от отговорите на 30-те въпроса от EORTC QLQ-C30 въпросника са изчислени т.нар. скалирани резултати/точки (scale scores), разделени в три групи. Те представляват 15 на брой променливи, целящи да характеризират един или друг аспект от живота на пациентите.

С тенденция за най- ниска оценка на качеството на живот, включително и всички аспекти от функционалната скала, са оценили пациентите с панкреасен тумор, следвани от тези след ОП. Отново пациентите с панкреасен тумор съобщават за най-влошена симптоматична скала (умора, гадене, болка), диспнея, загуба на апетит и диариен синдром. Значимо най-ниски средни нива се установяват за физическо състояние (p=0,13), изпълнение на ежедневни дейности (p=0,06) и диспнея (p=0,032) при пациентите с ПТ, ПР; а гадене- при ОП (p=0,40).

Допълнително се разгледа качеството на живот по скали и скалирани резултати на пациентите с ХП спрямо степента на тежест по M-ANNHEIM. Демонстрираха се сигнификантно влошаващи се средни нива на резултатите във функционалната скала, симптоматичната скала и скалата със самостоятелни параметри (с изключение на когнитивната функция, диспнея, инсомния, констипация и диариен синдром) с прогресиране на ХП със значимо най-ниска оценка и качество на живот при пациентите с напреднал ХП и респективно най-добра при тези с лек. Пациентите с ОП пордазделихме на такива с и без WON. Наблюдаваме тенденция за по-добра

самооценка на почти всички скалирани точки (изключение правят когнитивна функция, инсомния, констипация) при пациентите без усложнения.

Допълнително се проведе корелационен анализ между общата оценка на качеството на живот при всички пациенти и отделнте скалирани резултати. Установихме умерена / значима взаимовръзка с повечето от тях, представено на таблица 25:

Скала/резултат	Корелационен коефициент r	p-value
Физическо състояние	0,414	0,000
Изпълнение на дейности	0,427	0,000
Емоционално състояние	0,487	0,000
Когнитивна функция	0,140	NS
Социален живот	0,494	0,000
Умора	-0,501	0,000
Гадене	-0,494	0,000
Болка	-0,595	0,000
Диспнея	-0,282	0,001
Инсомния	0,043	NS
Загуба на апетит	-0,416	0,000
Констипация	-0,347	0,000
Диария	-0,100	NS
Финансови трудности	-0,442	0,000

Таблица 25. Pearson’s Корелационен анализ с общата оценка накачеството на живот. NS: p>0,05

Изследвахме промяната в качеството на живот спрямо нутритивния статус (преалбумин, РСП, витамин Д) при отделните групи в зависимост от диагнозата. Във всички групи е запазена тенденцията за по-добра оценка на качеството на живот при

нормализиран за дадения нутритивен показател. Значими разлики се наблюдават основно при протеиновите маркери при пациентите с ХП и ПТ,ПР.

5 ОБСЪЖДАНЕ

Панкреасната екзокринна недостатъчност (ПЕН) представлява функционално ограничаване на панкреасна ензимна и бикарбонатна секреция, независимо от генезата, водещо до недостатъчност на дигестивния процес. Малабсорбцията е типично усложнение на хроничния или остър некротизиращ панкреатит, може да е следствие на панкреасна резекция или панкреасен тумор. Главни причини при възрастни са недостатъчен секреторен капацитет на панкреасната жлеза поради загуба или увреда на паренхима, намалена стимулация на жлезата, нарушено освобождаване на ензимите в дуоденума поради обструкция на панкреасния канал. Причините се разделят още на първични и вторични. Малнутрицията представлява субоптимален хранителен статус като следствие от хранителни дефицити (протеини, мастноразтворими витамини, циркулиращи есенциални аминокиселни, мастни киселини, микронутриенти, ниски нива на HDL, апо А1), които променят функционалния статус и имат основна прогностична роля поради повишения риск от остеопороза, фрактури, животозастрашаващи сърдечносъдови инциденти, кахексия. В настоящето проучване алкохолът се съобщава като водещ етиологичен фактор при 56,01% от пациентите с ХП, а най-честата причина за развитието на ОП е ЖКБ (60%).

Фундаменталните аспекти при лечението на болни с ПЕН включват панкреасна ензимна заместителна терапия (ПЕЗТ)- клиничен стандарт за лечение на ПЕН независимо от етиология й. Оптималната доза ПЕЗТ не е изследвана системно в клинични проучвания. Препоръки от различни национални и международни асоциации варират от 20-40000/50000 единици липаза за основно ястие, като половината от дозата се препоръчва за малки по обем хранения. В настоящето изследване пациентите приемат ПЕЗТ спрямо тежестта на ХП по M-ANNHEIM и степента на тежест на ПЕН, 25000 IU на основни хранения при лека ПЕН (ХП) и 40000 IU в останалите случаи. На всички пациенти е разяснена необходимостта от прекратяване на вредните навици и спазването на хранителен режим (необилни чести хранения) с нормален мастен прием. С напредване на тежестта на ХП се доказа по-често тютюнопушене и консумация на алкохол, които допълнително влошават ПЕФ и са рискови за панкреасен рак и ендокрина дисфункция. Демонстрира се, че с прогресиране на ХП (умерено тежък и напреднал) се развива ЗД, какъвто липсва при всички пациенти с лек ХП.

Днес ПЕЗТ все по-често се разглеждат като лечение на малдигестията и малнутрицията и свързаните морбидитет и смъртност, а не като начин за потискане на диарийния синдром. Няма ясен консенсус относно определението за успех от лечението

с ПЕЗТ. Повечето водещи изследователи препоръчват при проследяване преоценка на симптомите, ИТМ и серумните тестове за малнутруция с дългосрочно нормализиране на витаминния статус. По този начин се гарантира оптимален лечебен ефект.

Тежката ПЕН се повлиява трудно дори с високодозова ПЕЗТ с цитирана до 60-70% редукция на клиничната симптоматика. Нашите данни при първоначалното проследяване показват честота на консумативен синдром и анамнестични данни за стеаторея в 47,18% и 30,28% от изследваните въпреки приеманата терапия. Оплакванията преобладават при мъжете под 50 години при ХП и ОП, което може да се обясни с по-честата алкохолна злоупотреба при тях. Въпреки това, във възрастовата група под 50г. обективно демонстрираме сигнификантно по-високи нива РСП (в общата група) и преалбумин (за групите ХП и ПТ, ПР). При 40,85% от пациентите липсват анамнестични данни за малдигестия. Средният ИТМ във всички групи се запазва в нормални граници.

Lindkvist и сътрудници установяват, че нормален панел на серумните нутритивни маркери хемоглобин, албумин, преалбумин и ретинолсвързващ протеин, магнезий и HbA1C с голяма негативна предиктивна стойност изключват ПЕН. В случай на абнормалност те служат за насока за започване на ПЕЗТ. Проследяването им би посочило необходимостта от коригиране на ензимната заместителна доза. В настоящето изследване се демонстрира широко разпространение на протеинова малнутриция- недостатъчни нива на преалбумин в 47% от всички изследвани, а на РСП- в 33,10%. При 31% се наблюдават едновременно ниски нива на преалбумин и РСП като от тях 66% са регистрирани в асимптомни пациенти, което отново демонстрира, че съобщаваните от пациентите оплаквания или липсата им не следва да са критерий за нормален хранителен статус. Описаният протеинов дефицит е разпространен във всички групи пациенти- ХП и ОП (независимо от WON), среща се при повечето пациенти с ПТ, ПР, където корелира с наличието на малабсорбционни симптоми. Установяваме значимо по-високи нива на преалбумин и РСП при липса на редукция на т.т. при пациентите с ОП. Нивата на преалбумин и РСП не зависят от давността на панкреасното заболяване от момента на диагностицирането му, което показва, че макар и прогресираща във времето, при адекватно лекуваната ПЕН чрез ПЕЗТ и спазване на терапевтичния алгоритъм липсват значими протеинови малнутритивни отклонения.

В групата болни с ХП доказахме значимо повлияване на протеиновата абсорбция от морфологичните промени, като средните стойности на тези нутритивни показатели при прием на ПЕЗТ остават в референтни граници. На фона на ПЕЗТ липсва значима разлика в нивата на преалбумин и РСП спрямо степента на тежест по M-ANNHEIM с по-ниски нива при напреднал ХП, демонстриращ нуждата от корекция на

дозата ензимен препарат. При пациентите с ОП и WON също е необходимо оптимизиране на ПЕЗТ за подобряване на протеиновия статус.

По-продължителното време на увреждане на панкреасната жлеза със задълбочаване на структурните промени нарушава функционалния капацитет в по-голяма степен и води до по-тежка протеинова малнутриция като влошава консумативния синдром. Munoz и сътрудници установяват, че нормални нива на РСП кореспондират с нутритивни параметри в референтни граници. Ние демонтрираме позитивни връзки на преалбумин и РСП с другите нутритивни маркери (хемоглобин, магнезий, албумин, витамини А и Д) и липиден профил, поради което следва да се стремим към нормализирането на протеиновата малнутриция, с което бихме могли да осигурим поддържане на добър хранителен статус.

Средният ИТМ при симптоматични и асимптоматични пациенти с протеинова малнутриция се запазва в нормални граници въпреки нутритивния дефицит и не зависи значимо от клиничната картина. Изследвайки връзката с хранителния скрининг за малнутриция MUST при всички изследвани лица, установяваме сигнификантно по-ниски стойности на преалбумин и РСП с увеличаване на малнутритивния риск. Наличието на WON и некротизиращ панкреатит при пациентие с ОП корелира с по-висок малнутритивен риск. Хранителният скрининг е бърз тест, който успешно би могъл да се използва в ежедневната практика при пациенти с панкреасни заболявания за откриване на рисковите за протеинов дефицит групи.

CRP като маркер за възпалителен процес при ОП и обострен ХП корелира негативно с преалбумин и РСП, което показва необходимостта от проследяването им и съответната калорийна корекция за подобряване отговора на организма към повишените изисквания в условията на остро възпаление.

Макар и несигнификантно показахме, че ХТ със своя системен ефект допълнително може да допринесе за недостатъчното усвояване на протеините.

Според много проучвания днес е много вероятно голяма част от пациенти с ПЕН да получават субоптимално ПЕЗТ що се отнася и до малабсорбцията на мастноразтворими витамини. Недостигът на витамини A, D, E, K корелира с тежестта на стеаторея при пациенти с ХП и ПЕН, но може да бъде причинен от различни механизми включително субоптималнен хранителен прием, по-големи загуби, повишени изисквания, нарушено свързване на хранителни вещества, антиоксидантна активност и мастна малабсорбция. Недостигът на витамин Е се наблюдава по-често от недостиг на витамин А, D, К като до 75% от пациентите с ХП имат субклинична изява. Sikkens и сътрудници установяват дефицит на витамин А, Д, Е и К при 3, 53, 10 и 63% от пациентите със средни нива от 490±200 mcg/L за витамин А и 8.6±4.3 mg/L за витамин Е. В настоящето изследване установихме близка честота на дефицит на витамин А (4,68%) с по-висока средна стойност 527,68±340,6 μg/L, което може да се

обясни с приеманата ПЕЗТ. Доказахме недостиг на витамин А в 19,5% от изследваните. Само 2 пациента с тежък дефицит изискват допълнителна витаминна субституция, като единият бе с придружаващ улцерозен колит, който допълнително би могъл да влоши абсорбцията. Наблюдаваната честота на дефицит на витамин Е (40,24%) е съпоставима с литературните данни (9,8-57,5%). Дефицит и тежка недостатъчност на витамин Д се регистрират в 70,87% от изследваните. Абнормни нива на мастноразтворимите витамини А, Е и Д (<50 nmol/L) наблюдаваме съответно в 11,42%, 45.71% и 70,18% от асимптомните пациенти. Връзка с клиничната картина със значимо по-високи нива при липса на консумативен синдром наблюдаваме само при витамин А. Спрямо степента на тежест на ХП, макар и без статистическа значимост, се отчетоха най-високи нива витамин А при пациентите с напреднал ХП, приемали и съответно по-висока доза ПЕЗТ. Субоптимална ПЕЗТ с нива на витамин Д под 50 nmol/L установихме при повечето пациенти с умерено тежък (83,33%) и напреднал ХП (76.92%) ХП като с повишаване на дневната доза сигнификантно се покачват нивата на витамин Д при тях. Значимо по-високи нива се наблюдават при лек ХП. Витамините А и Д корелираха значимо с риска за малнутриция и ИТМ като най-високи стойности се наблюдават при пациентите с нисък риск на фона на ПЕЗТ. Липсва значима корелация на мастноразтворимите витамини с наличието на WON при ОП. Най-ниски стойности на мастноразтворимите витамини подобно на маркерите за протеинова малнутриция наблюдавахме при пациентите с резекции/тумори вероятно и поради променената анатомия на гастроинтестиналния тракт и нарушено смесванена на химуса с ензимните препарати.

Необходимостта от ПЕЗТ при ПЕН без симптоми е въпрос на дебат, а рандомизирани клинични проучвания по този въпрос липсват. Въпреки това, установените нутритивни дефицити и съпътстващите усложнения подкрепят включването на ПЕЗТ дори и при липсата на ясно изразена стеаторея и загуба на тегло. В настоящето изследване освен демонстрираните вече нутритивни дефицити в изследваните асимптомните пациенти, установяваме едновременно ниски нива на преалбумин и витамин Д в 35,09% от асимптомните, на преалбумин и витамин Е – в 14,28% от асимптомните и на преалбумин и витамин А – в 11,43%, което за пореден път доказва необходимостта на периодичен лабораторен мониторинг.

При проследяване след 6 месеца след корекция на дозата ПЕЗТ с добавяне на ИПП при нужда успяхме да демонстрираме подобрено общо състояние и клинична симптоматика с повишаване на всички нутритивни маркери и ИТМ. Значимо е понижена честотата на малабсорбционните оплаквания като асимптомните пациенти са вече 79,31%. При асимптомните и симптомните пациенти впечатление прави персиситиращият дефицит и тежка недостатъчност на витамин Д при повече от половината болни, налагащо субституция на витамин Д пер ос. Правилното

проследяване на пациентите позволява нормализиране на дигестията със значимо намаляване на риска от тежки малнутритивни усложнения и подобряване на качеството на живот, което е и съвременната цел на ПЕЗТ.

По данни на СЗО за 2007 г. смъртността от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) остава водеща сред причините за смърт за населението на Европа, като този показател е 54% при жените и съответно 43% при мъжете. И при двата пола в групата на ССЗ водеща причина за смърт е исхемичната болест на сърцето. Анализът на данните на СЗО (2002 г.) за смъртността по причини показва водещата роля на три рискови фактора (РФ) – артериална хипертония, тютюнопушене и дислипидемия. Американският консенсус на ACC/AHA от 2013 г. за оценка на ССР включва следните променливи: възраст, общ холестерол, HDL, систолно АН (лекувано или не), захарен диабет, тютюнопушене към момента. Нарушеният нутритивен статус при ПЕН е допълнително асоцииран с животозастарашаващи кардиоваскуларни усложнения. От изследваните лица в нашето проучване 41,55% бяха пушачи, 33,8% хипертоници и 23,24% диабетици.

Повечето консенсуси оценят ССР чрез модели за прогнозиране на 10-годишния риск от развитие на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) каквито са системите Framingham Risk Score (FRS) и SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation). Американската кардиологична организация препоръчва използването на Framingham Risk Score (FRS), който прогнозира коронарната болест на сърцето чрез традиционните рискови фактори: възраст, диабет, тютюнопушене, систолно артериално налягане, провеждано лечение при хипертония, общия холестерол и HDL холестерол. Други подобни скорови системи като ATP-III , SCORE включват фактори от FRS или рекалибрират функциите на Framingham към местните субекти. Европейското кардиологично дружество в консенсус заедно с Европейското атеросклеротично дружество (ESC/EAS) препръчват използването на SCORE Risk Chart, тъй като е базирана на данните от голяма репрезентативна европейска кохорта. Цели оценката да обхване и лица без симптоми и данни за ССЗ, тъй като комбинацията от различни рискови фактори може да доведе до неочаквано висок общ ССР. Тези предиктивни модели са станали първа линия средства за оценка на ССР в клиничната практика. Въз основа на тях пациентите са класифицирани с нисък, умерен и висок риск за ССЗ и за тях се препоръчва промяна начина на живот, допълнително изследване на сърдечно-съдовия риск или медикаментозна терапия, както и съответно по-интензивни превантивни интервенции.

В настоящето проучване наблюдавахме значително разминаване в разпределянето на пацинетите по степента на тежест на ССР при използваните 2 системи (FRS и SCORE Risk Chart). Съответно преобладаваха лицата с умерен риск (45,07%) при SCORE Risk Chart и тези с нисък риск (53,52%) при FRS. Това би могло да

се дължи на допълнителното вземане под внимание на нивата HDL и провежданото лечение на хипертония при FRS. И двете системи корелираха значимо с пол и възраст. SCORE Risk Chart корелираше със степента на тежест на ХП, без да се намира значима взаимовръзка с тежестта на морфологичните промени по Cambridge. Подобно тенденция за повишаване на ССР с напредване на тежестта на ХП макар и незначима наблюдавахме при FRS. Липсва връзка с усложненията при ОП. При изследване взаимовръзките на скоровите системи с обективно изследвания разширен липиден профил и аполипопротеини, ние демонстрирахме значима корелация на FRS с всеки един показател от липидния профил, включително с апо В, апо А1 и апоВ/апоА1 отношението за разлика от SCORE Risk Chart, където корелация съществува с non-HDL, VLDL, TC/HDL и триглицеридите, но не и с аполипопротеините. Дефицитът на витамин Д се асоциира както със сърдечно-съдовите рискови фактори (АХ, ЗД, метаболитен синдром, левокамерна хипертрофия), така и с ОМИ и общата СС-смъртност. SCORE Risk Chart корелира с нивата на витамин Д в общата група пациенти, докато за FRS демонстрирахме значимо по-ниски нива на витамин Д при пациентите с умерен ССР спрямо тези с нисък в групата с ХП. Липсва връзка с други нутритивни параметри. С подобряване на мастната абсорбция на фона на ПЕЗТ се подобрява MUST, но и се повишава ССР, поради което е необходим своевременен контрол и профилактика на рисковите фактори. В настоящето проучване при сравняване на двете системи намерихмехме за по-надеждна Framingham Risk Score в скрининга за ССР при болни с панкреасна патология.

Липидният профил е фундаментален за определяне на ССР. Общият холестерол отразява всички липопротеинни подкласове. Високите нива на холестерол в кръвта са свързани с атеросклероза и повишен риск от ССЗ. Атерогенният LDL представлява 60-70% от общия холестерол. Високите нива на триглицеридите са сварзани с увеличаване атерогеността на LDL холестерола. Метаанализи демонстрират, че повишените триглицеридите са независим рисков фактор за ССЗ. Предполага се, че някои ТГ-богати липопротеини (VLDL) са атерогенни. Липопротеините с висока плътност (HDL) са от основните класове на плазмените липопротеини. HDL упражнява кардиопротективни ефекти чрез своите антиоксидантни и противовъзпалителни свойства и чрез стимулиране на обратния транспорт на холестерола от екстрахепаталните тъкани до черния дроб за екскреция в жлъчката.

Според съвременната класификация на стойностите на липидите на ATP III дислипидемия с високи/ много високи нива на ТС/ ТГ/ LDL в настоящето проучване се наблюдава в 34 пациента независимо от панкреасната патология. Дислипидемия с гранично високи и високи нива на атерогенните ТС/ ТГ/ LDL се наблюдава в 50,68% от пациентите с ХП, в 26,92% от тези с ОП и в 48,28% от пациентите с ПТ, ПР като липсва разлика спрямо пола. Въпреки че триглицеридемията не е водеща, високи нива на

VLDL установяване в 55 пациента. Нивата им не се влияят от ко-морбидитет със ЗД и вредности (алкохол, тютюнпушене). Умерената им и силна корелация с нутритивните параметри обръща отново внимание на необходимостта от правилния мониторинг на ССР. При общо 56,59% от всички изследвани пациенти (47,95% с ХП, 74,07% с ОП, 62,07% с ПТ, ПР) нивата на HDL бяха ниски (статистически значимо по-засегнат бе мъжкият пол и пациентите с WON). Подобни наблюдения с ниски серумни липидни нива при пациенти с ХП и стеаторея съобщава в отдавнашно проучване на Kalvaria и сътрудници. Рандомизирани клинични проучвания при пациенти с ХП и ПЕН, приемащи ПЕЗТ, докладват средни нива на холестерол, HDL, LDL и триглицериди в референтни граници. В нашето изследване при прием на ПЕЗТ също установихме при различните диагнози средни нива на HDL, LDL, ТС, ТГ в нормални или гранично нормални стойности като по-високи атерогенните липиди бяха в групата с панкреасен рак/резекция, макар и статистически незначимо.

Използвайки non-HDL като сума от всички потенциални атерогенни носители на холестерол за оценка на ССР (с по-добра корелация с LDL-частиците с ниска плътност спрямо LDL-холестерола), препоръчван от американската National Lipid Association, демонстрирахме оптимални нива на non-HDL при едва 32,81%, повишаващо ССР. Изследвайки отношението ТС/HDL, повишен ССР наблюдаваме при 47,66% като в 22,95% от тях (10,94% от всички) ССР е два пъти над средния спрямо Framingham Heart Study.

Липсва значима разлика в честотата на дислипидемия спрямо степента на тежест на ХП и структурните промени по Cambridge. Макар и статистически несигнификантно, се отчита прогресивно нарастване на отношението ТС/HDL с напредване на тежестта на ХП във връзка с понижаването на HDL, свързано и с повишен ССР.

От направините наблюдения при пациентите с панкреасни заболявания следва да се съблюдават както стандартните липидни маркери (ТС, тргиглицериди, HDL и изчисления чрез тях LDL), така и доказалите се в скорошни проучвания като по-добри предиктори за ССЗ и ОМИ non-HDL и ТС/HDL, за да се профилактират успешно пациентите в риск.

Наблюдавахме понижаване на съотношението ТС/HDL при оптимизиране на терапията, поради по-значимото повишаване на HDL спрямо ТС при тях. С подобряване на малнутрицията чрез ПЕЗТ, наред с повишаване на протеиновата абсобрция се подобрява и мастната, която, както бе показано, корелира със ССР по Framingham. Високите нива на non-HDL и ТС/HDL обръщат внимание върху необходимостта от изследване на допълнителни маркери, влияещи върху атерогенния потенциал, в тази популация пациенти.

Аполипопротеините имат 3 основни функции: модулират ензимната активност върху липопротеините, определят структурния интегритет на липопротеинния комплекс, участват в мембранния транспорт на липопротеините като служат като лиганди за специфични повърхностни клетъчни рецептори. Аполипопротеин А има две основни форми, апо А-1 и апо А-2. Апо А-1 е основният аполипопротеин, свързан с HDL като може да служи за определяне на нивото на HDL в плазма. Основната роля на аполипопротеин А1 е в отстраняването на излишния холестерол от екстра-чернодробните тъкани. Доказано е, че има обратна връзка между HDL-холестерол и Апо А1 плазмените нива и риска от коронарна болест в общата популация. Ние също показахме силна корелация на апо А1 с HDL при пациенти с панкреасна патология. Нива на апо А1 под долна референтна граница наблюдаваме в 54,55% от изследваните. Подобно на HDL, сигнификантно най-ниски са нивата при ОП и мъжки пол. Липсва корелация спрямо диагнозата и пола за останалите аполипопротеини. Малко са данните относно апо А2 и свързания с него ССР. В настоящето изследване в 23,26% се отчитат ниски нива на апоА2 със силна корелация с апо А1 и апо С3, HDL. С напредване на възрастта нивата на Апо А2 намаляват значимо за разлика от останалите аполипопротеини. Бъдещи изследвания са необходими за установяване ролята му в атерогенезата като настоящето изследване предполага протективен ефект в популацията с панкреасна патология. Статистически сигнификантно намалени нива на Апо А1 и Апо А2 се наблюдава при ХРП, което се отразява и в значителна обратна взаимовръзка с CRP.

Във всяка LDL частица се съдържа 1 молекула апо В, с което апо В е по-репрезентативен маркер за концентрацията на LDL. Апо В е част от всички атерогенни или потенциално атерогенни частици, вкл. LDL, VLDL, IDL, Lp(a) и всяка частица съдържа по 1 молекула апоВ. Апо В осигурява директно измерване на всички атерогенни липопротеинови частици в циркулацията, което устновихме и от силните корелации на апоВ с LDL, ТС, NON-HDL, ТГ. АпоВ е по-точен в предсказването на фатален ОМИ отколото LDL, поради което е включен в Американската Диабетна Асоциация, AHA/ACC, както и Канадските консенсуси. Високи нива на Апо В показват повишен риск от сърдечно-съдово заболяване дори когато общият и LDL холестерол са в нормални граници. В нашето проучване високи нива имаха 32,77%.

АпоВ и отношението на АпоВ към АпоА1 се асоциират с неблагоприятен изход от ССЗ и се предполага, че предскават СС инциденти по-точно спрямо рутинно изследваните холестерол, LDL, TC/HDL, non-HDL в изследвания тип случай-контрола, проспективни и интервенционални. Проучванията AMORIS и INTERHEART демонстрират, че АпоВ/АпоА1 отношението значимо и по-добре спрямо non-HDL се свързва с риска за ОМИ. Ето защо изследването им би подобрило оценката на риска. Чрез съотношението АпоВ/А1 демонстрирахме умерен и висок риск за ОМИ в 22,97%

и 52,70% от мъжете и съответно в 46,67% и 40% от жените, който корелира с Framingham Risk Score. Съотношението АпоВ/АпоА1 е значимо по-високо при мъжете и при пациентите с ПТ, ПР корелира значително до много силно с LDL, TC, NON-HDL, ТГ.

Аполипопротеин С3 е съставна част на хиломикрони, VLDL, HDL. Инхибира липолизата на ТГ-богати липопротеини и пречи на тяхното елиминиране от кръвообращението. В Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS) и Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) високото ниво на аро С3 е силно свързано с прогресията на атеросклеротичното увреждане като благоприятства развитието на коронарни артериални калцификати, повишава моноцитната адхезия към васкуларните ендотелни клетки, активира възпалителните сигнални пътища. Ниски нива на Апо С3 са свързани с ниски нива на триглицериди и повишен HDL. В нашето проучване, което е пилотно за изследване на апо С3 при пациенти с панкреасни заболявания, установихме умерена корелация на апо С3 с атерогенните липиди и слаба зависимост с HDL, както и умерена корелация с апо А1, А2 и Апо В. Приемът на алкохол и тютюнопушенето намаляват нивата на всички аполипопротеини като значимо влияят единствено на Апо С3.

Нивата на ИТМ корелират значимо и правопропорционално с Апо А1 и АпоВ (умерено) и слабо с Апо А2. Високият малнутритивен риск спрямо MUST е свързан с по-ниски нива на АпоА1, Апо А2, АпоВ и Апо С3. Всички аполипопротеини корелират значимо с нивата на показателите за протеинова малнутриция (преалбумин и РСП) като тази зависимост е слаба за АпоВ, умерена за АпоА1 и Апо С3 и значителна за АпоА2. От мастноразтворимите витамини А, Е, Д сигнификантна права корелация се наблюдава само за витамин А като тя е умерена с АпоА1 и АпоС3 и значителна за АпоВ и Апо А2. Магнезий корелира умерено с АпоА1, А2 и С3.

Спадането в нивата на атеро-протективния апо А1 (свързан с HDL) рефлектират в повишените стойности на отношението АпоВ/АпоА1 с напредване на ХП. Степента на тежест на морфологичните промени при пациенти с ХП има редуциращ ефект върху нивата на апо А1 и С3. Не се наблюдава значима разлика в нивата на АроВ/АроА1 съотношението и респективно риска от ОМИ (AMORIS и INTERHEART) спрямо степента на тежест на ХП въпреки по-високия риск при пациентите с напреднал ХП. Статистически значимо по-ниски стойности на Апо А2 имат пациентите с WON и псевдокисти. При по-голямата субгрупа пациентите с ОП и ХРП, установяваме значимо по-ниски стойности и на АпоА1, Апо А2, АпоС3 и по-високи за АпоВ/АпоА1 при наличие на WON.

ЗД не се оказва значим фактор за всички аполипопротеини, макар да се отчитат по-ниски нива при ендокринна дисфункция.

Изследвахме скоростта на пулсовата вълна като допълнителен обективен метод за оценка на ССР. Артериалната ригидност, измерена чрез аортна пулсова скоростна вълна или анализът на пулсовата вълна отразяват притока на кръв в артериите и степента на втвърдяване на артериалната стена, където артериалното втвърдяване е следствие на артериосклероза. Мета-анализ на 17 лонгитудинални проучвания показва, че рискът за пациенти с висока аортна скорост на пулсовата вълна е почти два пъти по-висок в сравнение с тези с по-ниска аортна скорост на пулсовата вълна. В нашето проучване очаквано имаше значима взаимовръзка с възрастта. Незначимо по-висока бе СПВ при пациентите със ЗД, пушачите и съобщилите алкохолна консумация. Липсваше корелация с използваните скорови системи. Наблюдавахме сигнификантно по-висока аортна скорост на пулсовата вълна при тежки функционални нарушения и морфологични промени, с което демонстрирахме повишения ССР с напредване на панкреасните заболявания. Липсва значима корелация с нутритивните маркери, липиден профил и аполипопротеини.

Повишените плазмени нива на глюкоза са свързани с развитието на сърдечно-съдови усложнения. Framingham Offspring Study сочи, че дори по-леки нарушения на глюкозата като нарушена гликемия гладно или нарушен глюкозен толеранс също са независими рискови фактори за предсказване ССЗ. Приблизително 50% от пациентите с хроничен панкреатит (ХП) развиват захарен диабет средно за 10 до 12 години от началото на заболяването. Захарният диабет (ЗД), вторичен на панкреасно заболяване, се дефинира като панкреатогенен диабет или тип 3c. Средната преживяемост е 8,7 години след диагностицирането на панкреатогенния диабет. В нашето проучване диагностицираните пациенти със ЗД бяха 23,34%, а тези с нарушена гликемия на гладно: 17,61%, което корелира с SCORE Risk Chart.

Повишеният ССР при изследваните пациенти налага промяна в начина на живот, преустановяване на тютюнопушенето, поддържане на оптимални нива кръвна захар, корекция на дислипидемията. Мъжете са изложени на по-висок риск. С напредване на панкреасните заболявания, развитието на ПЕН и влошаване на панкреасната структура, освен за оптимизирането на ПЕЗТ, следва да се положат усилия за прецизно определяне на ССР като в допълнение към традиционните подходи за прогнозиране се включат разширен липиден профил с non-HDL и нови маркери каквито са аполипопротеините. Проследяването следва да се извършва съвместно в екип от гастроентеролог, кардиолог, ендокринолог.

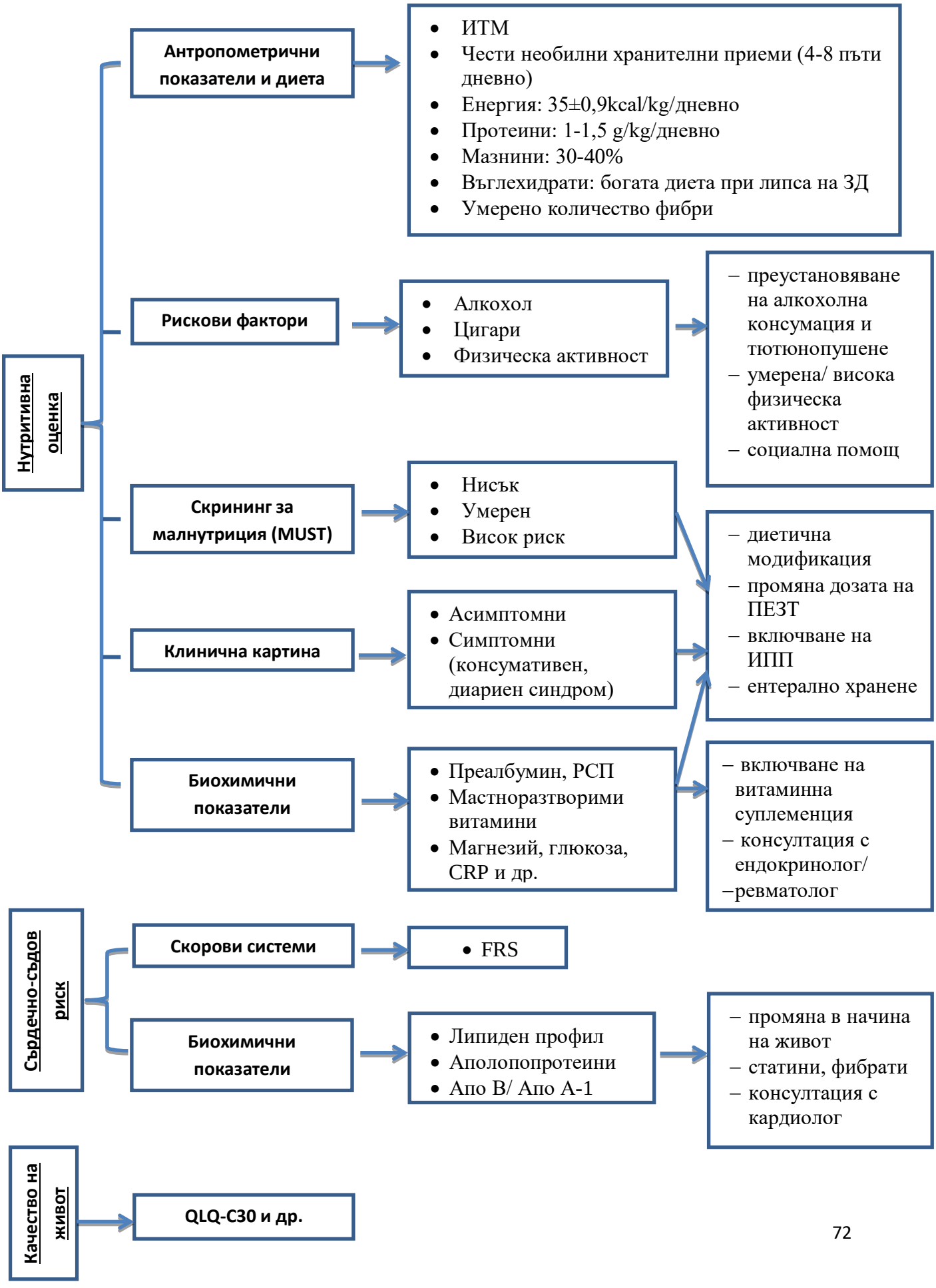
Днес е възприето оценката на качеството на живот да е част от мониторинга на провежданото лечение и изходът от ХП. В консенсуса на Европейското дружество по гастроентерология качеството на живот включително и болката се оценяват чрез различни въпросници (SF-12, SF-36,EORTC QLQ C-30, GIQLI). European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire

(Европейската организация за научни изследвания и лечение на рака (EORTC)) разработва модулен подход за изготвянето на въпросник за качеството на живот, предназначен за използване в клинични проучвания, валидиран и за България. В настоящето проучване след оценка на функционална и симптоматична скали и скала с допълнителни параметри, демонстрирахме най-лошо качество на живот при пациентите с панкреасни тумори. С прогресиране на ХП установяваме и значимо влошаване във всички аспекти на качеството на живот като подобно наблюдение реализирахме и при пациентие с усложнен ОП. Наблюдава се повлияване (влошаване) на качеството на живот от нарушения в нутритивния статус- основно при маркерите за протеинова малнутриция при пациентите с ХП, ПТ и ПР. Необходим е съсредоточен върху пациента мултидисциплинарен подход, фокусиран не само върху подобрението на симптомите и нутритивния статус, но и върху социалното благополучие. Въпросниците върху качеството на живот представляват полезни клинични инструменти, които биха помогнали да се идентифицират пациентите с най-големи нужди.

6 СТРАТЕГИЯ ЗА МОНИТОРИНГ И ПОДХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПАНКРЕАСНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ПЕН

Осъществяването на съвременен индивидуален подход за проследяване на пациентите с панкреасна патология с мониториране на ефекта от провежданото ензимно заместително лечение позволява откриването на съпътстващи рискови фактори (малнутритивни, костни, сърдечно-съдови), което води до своевременно правилно провеждане на първична и вторична профилактика и коригиране на субоптималната заместителна терапия. Превенцията и контролът на усложненията подобряват съучастието от страна на пациентите и изхода от заболяването.

На базата на проведеното проспективно проучване предлагаме следната стратегия за мониторинг на пациенти с ПЕН:


Нутритивна оценка
Антропометрични показатели и диета
ИТМ
Чести необилни хранителни приеми (4-8 пъти дневно)
Енергия: 35±0,9kcal/kg/дневно
Протеини: 1-1,5 g/kg/дневно
Мазнини: 30-40%
Въглехидрати: богата диета при липса на ЗД
Умерено количество фибри
Рискови фактори
Алкохол
Цигари
Физическа активност
– преустановяване на алкохолна консумация и тютюнопушене
– умерена/ висока физическа активност
– социална помощ
Скрининг за малнутриция (MUST)
Нисък
Умерен
Висок риск
Клинична картина
Асимптомни
Симптомни (консумативен, диариен синдром)
Биохимични показатели
Преалбумин, РСП
Мастноразтворими витамини
Магнезий, глюкоза, CRP и др.
– диетична модификация
– промяна дозата на ПЕЗТ
– включване на ИПП
– ентерално хранене
– включване на витаминна суплементация
– консултация с ендокринолог/
–ревматолог
Сърдечно-съдов риск
Скорови системи
FRS
Биохимични показатели
Липиден профил
Аполопопротеини
Апо В/ Апо А-1
– промяна в начина на живот
– статини, фибрати
– консултация с кардиолог
Качество на живот
QLQ-C30 и др.

7 ИЗВОДИ

1. На фона на ПЕЗТ се демонстрира протеинова малнутриция и недостатъчност/дефицит на мастноразтворими витамини включително при асимптомни пациенти, което изключва клиничната картина като критерий за нормален хранителен статус.
2. При адекватно лекуваната ПЕН чрез ПЕЗТ, както давността на панкреасното заболяване от момента на диагностицирането му, така и степента на тежест по M-ANNHEIM не оказват значимо влияние.
3. С нормализиране на протеиновата малнутриция, корелираща с нивата на мастноразтворими витамини, бихме могли да осигурим добър хранителен статус.
4. Хранителният скрининг е бърз тест, който успешно би могъл да се използва в ежедневната практика при пациенти с панкреасни заболявания.
5. При асимптомните и симптомните пациенти се налага субституция с витамин Д пер ос към ПЕЗТ.
6. С подобряване на мастната абсорбция на фона на ПЕЗТ се подобрява MUST, но и се повишава ССР, поради което е необходим своевременен контрол и профилактика на рисковите фактори.
7. Framingham Risk Score е подходяща скринингова система за ССР при пациентите с панкреасни заболявания.
8. Отношението TC/HDL прогресивно нараства с напредване тежестта на ХП.
9. Рискът за ОМИ спрямо АпоВ/А1 корелира с Framingham Risk Score и се повишава с напредване на ХП.
10. Качеството на живот се влошава с напредване на ХП, усложненията на ОП и е най-лошо при пациентите с панкреасни тумори.

8 ПРИНОСИ

1. Настоящето проучване извършва комплексна оценка на ПЕЗТ чрез широк набор от фактори и нутритивни показатели.
2. Установява се висока честота на субоптимална ПЕЗТ при пациенти с панкреасна патология и ПЕН.
3. Доказват се хранителни дефицити при асимптомни пациенти, което определя необходимостта от ПЕЗТ при тях.
4. Демонстрира се подобрението на нутритивните параметри, клинични симптоми, качество на живот при правилен мониторинг и корекция на ПЕЗТ, което предотвратява последващи усложнения.
5. Проучването е първо за България и едно от малкото в световен мащаб, което оценява комплексно сърдечно-съдовия риск при пациенти с панкреасни заболявания, което предполага ранно откриване на пациентите в риск и позволява последваща профилактика.
6. Проучването е първо за България и от малкото в световен мащаб, което оценява взаимовръзката на малнутритивни маркерите с факторите за ССР.
7. Проучването е първо за България и от малкото в световен мащаб, което оценява качеството на живот при пациенти с панкреасни заболявания.

9 ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

9.1. Публикации във връзка с дисертацията

1. Kovacheva-Slavova M., Siminkovitch S., Genov J., Golemanov B., Mitova R., Gecov P., Svinarov D., Vladimirov B. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with pancreatic exocrine insufficiency. Transylvanian Review. 2018; XXVI (24), 6359-6362 (IF 0.045)
2. Kovacheva-Slavova M., Siminkovitch S., Gecov P., Genov J., Golemanov B., Mitova R., Vladimirov B. Up-to-date approach to monitor pancreatic exocrine insufficiency in adult patients with cystic fibrosis. International Journal of Medical Science And Clinical Invention. 2017; 4 (12), 3358-3360.
3. Siminkovitch S., Vladimirov B., Kovacheva-Slavova M., Genov J., Mitova R., Golemanov B., Gecov P., Svinarov D. Vitamin D deficiency in chronic pancreatitis. International Journal of Medical Science And Clinical Invention. 2016; 3(6), 1914-1920.
4. Siminkovitch S., Vladimirov B., Kovacheva-Slavova M. Clinical evaluation of the breath test with mixed triglycerides in chronic pancreatitis. Global Journal for Research Analysis. 2016; 5 (6), 215-217.
5. Симинкович С., Б. Владимиров, М. Ковачева-Славова, Б.Големанов, Й. Генов, Р.Митова, Пл.Гецов. Клинично значение на изследването на Фекална еластаза-1 чрез различни тестове, Българска хепатогастроентерология. 2016, 1, 26-31.

9.2. Участия в конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията

Национални конгреси:

1. Митова-Симинкович С., **Ковачева-Славова М.**, Гецов Пл., Владимиров Б., Генов Й.; Митова Р. Комплексна морфологична и функционална оценка при пациенти с хроничен панкреатит. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2014, България, Брой 22, 2-3.

2. **Ковачева-Славова М.**, Владимиров Б., Митова-Симинкович С., Генов Й., Гецов Пл., Митова Р. Изследване на витамин Д при лица с хроничен панкреатит и панкреасна екзокринна недостатъчност. Първи национален конгрес на младите гастроентеролози, Март 27-28, 2015, София, България, 31.

3. Владимиров Б., Валериева Я., Гецов П., Симинкович С., **Ковачева М.**, Митова Р., Генов Й., Големанов Б. Хроничен панкреатит - диагноза и клинично поведение. Национална конференция по гастроентерология, Юни 04-06, 2015, Бургас, България, 50.

4. **Ковачева-Славова М.**, Владимиров Б., Симинкович С., Генов Й., Гецов Пл.,. Митова Р, Големанов Б. Муковисцидоза –съвременен подход при проследяване на пациенти в зряла възраст. Клиничен случай. Втори национален конгрес за млади гастроентеролози, Март 25-26, 2016, София, България, 72.

5. **Ковачева-Славова М.**, Симинкович С., Генов Й., Гецов Пл., Големанов Б., Митова Р., Свинаров Д., Владимиров Б. Съвременен подход при проследяване на пациенти с панкреасна екзокринна недостатъчност и оптимизиране на панкреасната заместителна терапия. Трети национален конгрес за млади гастроентеролози, Март 24-25, 2017, София, България, 62.

6. Стоянова Р., **Ковачева М.**, Попова Д., Владимиров Б. Проучване върху риска от малнутриция при хоспитализирани пациенти в гастроентерологична клиника, Трети национален конгрес за млади гастроентеролози, Март, 2017, София, България, 68.

7. **Ковачева-Славова М.**, Симинкович С., Генов Й., Гецов Пл., Големанов Б., Митова Р., Свинаров Д., Владимиров Б. Хранителни дефицити при асимптомни пациенти с хроничен панкреатит и панкреатична екзокринна недостатъчност Четвърти национален конгрес за млади гастроентеролози, Март 23-24, 2018, София, България, 41.

Международни участия в конгреси и симпозиуми:

1. **Kovacheva-Slavova M.**, Vladimirov B., Piriova E., Mitova-Siminkovitch S., Genov J., Gecov P., Mitova R. Evaluation of diabetes mellitus type 3c and pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitisand their correlation with 13C-Mixed triglyceride breath test (prelimitary data). Southeast European medical forum Fifth international medical congress. Ohrid, Macedonia, September 10-14, 2014, 63.

2. Mitova-Siminkovitch S., Vladimirov B., **Kovacheva-Slavova M.**, Genov J., Gecov P., Mitova R.. Parallel assessment of pancreatic endocrine inssuficiency – diabetes mellitus type 3c and pancreatic exocrine insufficiency and their correlation with vitamin D levels in patients with chronic pancreatitis (prelimitary data). Southeast European medical forum Fifth international medical congress. Ohrid, Macedonia, September 10-14, 2014, 65.

3. **Kovacheva-Slavova M.**, Siminkovitch S., Vladimirov B., Genov J., Mitova R., Golemanov B., Gecov P., Hristova J. Evaluation of Prealbumin and Retinol Binding Protein as Severity Markers during Episode of Acute Pancreatitis. Falk Simposium 200, Therapeutic strategies of the Digestive Tract-2015 and Beyond. Freiburg, Germany, October 16-17, 2015, 46.

4. Siminkovitch S., **Kovacheva-Slavova M.**, Vladimirov B., Genov J., Mitova R., Gecov P., Svinarov D., Golemanov B. Assessment of Pancreatic Exocrine Function and Fat-soluble

Vitamins during Episode of Acute Pancreatitis. Falk Simposium 200, Therapeutic strategies of the Digestive Tract-2015 and Beyond. Freiburg, Germany, October 16-17, 2015, 83.

5. Siminkovitch S., **Kovacheva-Slavova M.**, Vladimirov B., Genov J., Mitova R., Gecov P., Hristova J. Evaluation of prealbumin and retinol binding protein as screening tools for malnutrition in patients with chronic pancreatitis, reccurent pancreatitis and after pancreatic surgery – preliminary results. 23 United European Gastroenterology Week, Barcelona Spain, October 24-28, 2015, United European Gastroenterology Journal. 2015; 3(S1), A535. (IF 3.6)

6. Siminkovitch S., **Kovacheva-Slavova M.**, Vladimirov B., Genov J., Mitova R., Gecov P., Svinarov D., Golemanov B. Evaluation of vitamin D status in patients with chronic pancreatitis, reccurent pancreatitis and after pancreatic surgery. 23 United European Gastroenterology Week, Barcelona Spain, October 24-28, 2015, United European Gastroenterology Journal. 2015; 3(S1), A534. (IF 3.6)

7. **Kovacheva-Slavova M.**, Mitova-Siminkovitch S., Vladimirov B., Genov J., Gecov P., Mitova R. Diabetes mellitus type 3c screening by patients with chronic pancreatitis. 47 Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Toledo Spain, June 24-26, 2015, Pancreatology, 2015, 15(3S), S75. (IF 2.406)

8. Siminkovitch S., **Kovacheva-Slavova M.**, Vladimirov B., Genov J., Mitova R., Gecov P., Svinarov D., Golemanov B. Evaluation of Vitamin D, A, E Status in Patients with Pancreatic Disorders. 46 Annual Meeting of the American Pancreatic Association. San Diego California, November 4-7, 2015, Pancreas, 2015, 44(8), 1415-1416. (IF 2.959)

9. **Kovacheva-Slavova M.**, Siminkovitch S., Vladimirov B., Genov J., Mitova R., Gecov P., Golemanov B. Cardiovascular Risk Assessment in Patients with Chronic and Recurrent Pancreatitis- preliminary data. 48 Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Liverpool UK, July 06-09, 2016, Pancreatology, 2016, 16(3S1), S16. (IF 2.742)

10. Siminkovitch S., **Kovacheva-Slavova M.**, Vladimirov B., Genov J., Gecov P., Mitova R., Golemanov B., Hristova J. Evaluation of vitamin A and protein energy malnutrition in patients with chronic pancreatitis-preliminary data. 48 Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Liverpool UK, July 06-09, 2016, Pancreatology, 2016, 16(3S1), S16. (IF 2.742)

11. Gecov P., Siminkovitch S., Vladimirov B., Nedelkov G., **Kovacheva-Slavova M.**, Golemanov B. Evaluation of Secretin-Enhanced MRCP in Chronic Pancreatitis. 47th Meeting of the American Pancreatic Association, Boston, Massachusetts, October 26–29, 2016, Pancreas, November 2016, 45(10), 1506. (IF 2.967)

12. **Kovacheva-Slavova M.**, Siminkovitch S., Vladimirov B., Genov J., Mitova R., Gecov P., Svinarov D., Golemanov B. Relation Between Vitamin D Status And Cardiovascular Risk

Factors In Patients With Chronic And Recurrent Pancreatitis - Preliminary Data. 24 United European Gastroenterology Week; Vienna, Austria, October 15-19, 2016, United European Gastroenterology Journal. 2016; 2(S1), A187. (IF 3.673)

13. Siminkovitch S., **Kovacheva-Slavova M.**, Vladimirov B., Genov J., Mitova R., Gecov P., Golemanov B. Pancreatic endocrine function in patients with chronic pancreatitis: evaluation and relation to malnutrition. 24 United European Gastroenterology Week; Vienna, Austria, October 15-19, 2016, United European Gastroenterology Journal. 2016; 2(S1), A187. (IF 3.673)

14. **Kovacheva-Slavova M.**, Siminkovitch S., Penchev P., Genov J., Mitova R., Gecov P., Golemanov B., Vladimirov B. Autoimmune pancreatitis and inflammatory bowel disease- a riddle unwrapped. Pancreas Spring Meeting, Goettingen, Germany, May 11-12, 2017.

15. **Kovacheva-Slavova M.**, Siminkovitch S., Genov J., Mitova R., Gecov P., Golemanov B., Vladimirov B.. Apolipoprteins A-I, A-II, B, C-III as cardiovascular risk factors in patients with pancreatic disorders. 49 Annual Meeting of the European Pancreatic Club. Budapest Hungary, June 28- July 1, 2017, Pancreatology, 2017, 17(3), S108. (IF 2.724)

16. **Kovacheva-Slavova M.**, Churchev S., Siminkovitch S., Penchev P., Svinarov D., Vladimirov B. Evaluation of vitamin D status in patients with inflammatory bowel disease - preliminary results. Falk Simposium 209, IBD 2017- Therapeutic and Biological Barriers. Berlin, Germany, October 6-7, 2017, 77.

17. **Kovacheva-Slavova M.**, Siminkovitch S., Genov J., Golemanov B., Mitova R., Gecov P., Svinarov D., Vladimirov B. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with pancreatic exocrine insufficiency. IAP/LAPSG Joint Meeting, Buenos Aires. PANCREAS 2017, Buenos Aires, Argentina, September 28 – 30, 2017, Pancreatology, 2017, 17(4), S39 (IF 2.724)

18. **Kovacheva-Slavova M.**, Siminkovitch S., Genov J., Golemanov B., Mitova R., Gecov P., Svinarov D., VladimirovB. Monitoring and optimization of pancreatic enzyme replacement therapy in patients with pancreatic exocrine insufficiency. 25 United European Gastroenterology Week ; Barcelona Spain, October 28- November 01, 2017, United European Gastroenterology Journal. 2017; 5(S1), A655. (IF 3.673)

19. **Kovacheva-Slavova M.**, Siminkovitch S., Genov J., Golemanov B., Mitova R., Gecov P., Vladimirov B. Nutritional deficiencies distribution in asymptomatic patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. 50 Annual Meeting of the European Pancreatic Club, Berlin, Germany, June 13-16, 2018, Pancreatology, 2018, 18(4), S110 (IF 2.724).