МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ
КЛИНИКА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ
УМБАЛ „ЦАРИЦА ЙОАННА – ИСУЛ“

Проследяване и оптимизиране на панкреасната ензимна заместителна терапия, оценка на нутритивния статус, сърдечно-съдов риск и качеството на живот при пациенти с панкреасни заболявания

Д-р Мила Димитрова Ковачева – Славова

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

Научна специалност: Гастроентерология

Научен ръководител:

Проф. Д-р Борислав Георгиев Владимиров, дм

София, 2018

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ 4

1 ВЪВЕДЕНИЕ 6

2 ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 7

2.1. Хроничен панкреатит, панкреасни ензими и панкреасна екзокринна недостатъчност 7

2.2. Панкреасна ензимна заместителна терапия 10

2.3. Оценка на успеха от лечението. Проследяване и биохимичен скрининг 16

2.4. Оптимизиране на панкреасната ензимна заместителна терапия 23

2.5. Хранителни насоки 24

2.6. Допълнителни методи за хранене 26

2.7. Начин на живот 27

2.8. ПЕЗТ при специфични форми на панкреасна ензимна недостатъчност 28

2.9. ПЕЗТ и качество на живот 38

2.10. Оценка на сърдечно-съдовия риск (ССР) 40

3 ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 47

3.1. Цел 47

3.2. Задачи 47

4 МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ 48

4.1. Материали 48

4.2. Методи 49

4.2.1. ПЕН 49

4.2.2. ПЕЗТ 49

4.2.3. Клинични методи по задача 1, 2, 3 51

4.2.4. Лабораторни методи по задача 1, 3, 5 52

4.2.5. Скорост на пусовата вълна по задача 5 57

4.2.6. Образни методи за задача 1, 2, 5 57

4.2.7. Качество на живот по задача 4 57

4.2.8. Статистически методи 60

5 РЕЗУЛТАТИ 62

5.1. Оценка на приеманата ПЕЗТ посредством клинична картина, ИТМ, нутритивен статус 62

5.2. Оценка на сърдечно-съдовия риск 99

5.3. Оценка на качеството на живот 133

6 ОБСЪЖДАНЕ 141

7 СТРАТЕГИЯ ЗА МОНИТОРИНГ И ПОДХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПАНКРЕАСНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ПЕН 153

8 ИЗВОДИ 155

9 ПРИНОСИ 156

10 ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА 157

11 ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 178

12 НАУЧНИ ПРОЕКТИ И НАГРАДИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 183

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

13C-MTG	Дихателен тест със смесени триглицериди
АИП	Автоимунен панкреатит
АН	Артериално налягане
АХ	Артериална хипертония
Апо	Аполипопротеин
ГКП	Главен панкреасен канал
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-свързващия 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
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FRS	Framingham risk score
IU	International units
GIQLI	Gastrointestinal quality of life index
Min	Минимална стойност
Max	Максимална стойност
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
NS	Статистически незначителна разлика
p-value	Ниво на значимост
QLQ	Quality of Life Questionnaire
SCORE	Systemic Coronary Risk Estimation
Standart deviation	Стандартно отклонение
Standart error	Стандартна грешка
SIRS	Системен възпалителен отговор
TC	Total cholesterol
USP	United States Pharmacopeia

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 ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Хроничен панкреатит, панкреасни ензими и панкреасна екзокринна недостатъчност.

Хроничният панкреатит (ХП) е възпалително заболяване, което причинява необратими анатомични промени и увреждания включително инфилтрация на възпалителни клетки, фиброза и вкалцявания на панкреаса с разрушаване на структурата на жлезата и по този начин влияе на нормалното храносмилане и абсорбция на хранителни вещества [3, 10, 26, 168]. Клинично ранната фаза се характеризира с болка и рекурентни панкреатитни епизоди и усложнения, а късната фаза е свързана с развитието на екзокринна и/или ендокринна инсуфициенция [73]. През 2016г се предложи ново определение за ХП, според което ХП е патологичен фибро-инфламаторен синдром у индивиди с рискови фактори: генетични, свързани с околната среда и/или други, които водят до персистиращ патологичен отговор в резултат на паренхимна увреда или стрес. В допълнение, при всеки индивидуален случай може да присъстват някои от следните характеристики на напредналия ХП: панкреасна атрофия, фиброза, болков синдром, дуктални стриктури, калцификати, панкреасна екзокринна/ендокринна недостатъчност и дисплазия. Напредналият хроничен панкреатит повишава риска от развитие на рак на панкреаса. Прогресивната загуба на ацинарни клетки води до недостатъчна секреция на панкреасни ензими в дуоденума с последваща малдигестия [25, 64, 180].

Панкреасните ензими липаза, амилаза, трипсин и химотрипсин играят основна роля в дигестията на макронутриентите. Секрецията им се стимулира предоминантно от експозирането на дуоденалната мукоза на нутриенти и най-вече липиди и се разделя на 3 фази. Количеството и продължителността на действие на панкреасните ензими зависи от калорийното съдържание, вида храна и физичните й свойства [10, 64, 65, 70].

	Фаза I	**Фаза II**	**Фаза III**
	Максимална секреция	**Стабилна секреция**	**Основна секреция**
Липаза (IU/min)	3000-6000	2000-4000	1000
Амилаза (IU/min)	500-1000	500	50-250
Триспин (IU/min)	200-1000	150-500	50-100

Годишната честота на ХП в Европа е 5-10/100000 души [65]. Най-честата причина е дългогодишната алкохолната консумация. Рецидивиращи епизоди на остър панкреатит може да доведат до развитието на ХП, а наследствеността е допринасящ фактор. Малдигестията е типично усложнение на ХП или остър некротизиращ панкреатит, може да е следствие на панкреасна резекция или панкреатектомия. Панкреасната екзокринна недостатъчност (ПЕН) представлява функционално ограничаване на панкреасна ензимна и бикарбонатна секреция, независимо от генезата, което води до недостатъчност на дигестивния процес. Главни причини при възрастни са 1.недостатъчен секреторен капацитет на панкреаса поради загуба или увреда на паренхима, 2. намалена стимулация на жлезата, 3. нарушено освобождаване на ензимите в дуоденума поради обструкция на панкреасния канал. Причините се разделят още на първични (хроничен панкреатит, муковисцидоза, панкреасна агенезия, конгенитална панкреасна хипоплазия, Shwachman-Diamond-Syndrom, Johanson-Blizzard-Syndrom, панкреасна липоматоза или атрофия, изолиран липазен или ко-липазен дефицит, панкреасен карцином, панкреасна резекция) и вторични (намалено холецистокининово освобождаване, сомастатином или екзогенен прием на соматостатинови аналози, водещи до намалена панкреасна секреция; гастрином, (суб)тотална гастректомия, операции и Билрот II анастомоза- нарушено смесване или намалено хормонално освобождаване, нарушена инервация; периампуларни тумори - панкреасна дуктална обструкция) и други [70, 75, 88, 95, 103].

От десетилетия се дебатира около оптималните терапевтични възможности. Консервативните, ендоскопски и хирургични подходи не могат да докажат своята валидност по всяко време в хода на болестта. Предложените класификации в миналото са допринесли за по-доброто разбиране на патогенезата, патофизиологията и морфологичното стадиране на заболяването (Срещите в Марсилия 1963 г. и 1984 г., Рим 1985, Кеймбридж 1984 г.). През последните години става все по-очевидно, че клиничните решения не може да се основават на вида и степента на морфологични промени, а трябва да са базирани на клинични белези (болка, усложнения, псевдокисти и т.н.) в комбинация с находки от функционални, диагностични и образни методи [65,104].

Публикуваните за периода 1996-2002г. класификации (Aman et al., Ramesh, Класификацията от Манчестър) не предлагат едновременно проста стандартизирана

система за клинична класификация на ХП относно етиология, клиничен стадий и тежест на заболяването, която да е постоянно приложима в клиничната практика. Целта на класификация M-ANNHEIM (Schneidet et al. 2007 г.) е да се създаде нова класификационна система на ХП, която да предостави рамка за изучаване на взаимодействието на различните рискови фактори върху хода на заболяването. Тя е основана на предположението, че в мнозинството от пациентите, ХП е резултат от взаимодействието на различни рискови фактори. Ето защо класификацията се нарича класификация на множеството (multiple- M) рискови фактори като те са групирани в главни субкатегории. Класификацията позволява разпределение на пациентите по етиология, клиничен стадий и тежест на заболяването. Тежестта е оценена чрез точкова система, която взема под внимание клиничните симптоми и терапевтичните възможности на ХП. В M-ANNHEIM стадирането на ХП е субкатегоризирано на асимптоматична фаза (стадий 0) и на симптоматична фаза (стадий I, II, III, IV) (Schneider et al. 2007). Скоровата система M-ANNHEIM степенува наличието на абдоминална болка, терапевтичния контрол на болката, панкреасните хирургични интервенци, екзокринната и ендокринна недостатъчност, морфологичния статус на панкреаса и наличието на тежки органни усложнения и формира M-ANNHEIM индекс на тежестта: A: Лека 0-5т. B: Умерена 6-10т. C: Напреднала 11-15т. D: Значителна 16-20т. E: Екзацербация > 20т [16, 28, 29, 65, 104].

До този момент пациентите с ХП са категоризирани на групи пациенти с алкохолен, неалкохолен или идиопатичен и наследствен панкреатит. С натрупване на данни за генетичния фон, тези групи вече не отговарят на комплексността и възможните взаимодействия на различните рискови фактори. Възможно е взаимодействието на различните генетични вариации или наличието на различни рискови фактори да обясни разнообразието в епидемиологичната и клинична картина на заболяването (Schneider et al. 2009) [16, 104].

Честотата на ПЕН все още не е подробно проучена. Цитираното разпространение на ПЕН при пациенти с ХП варира широко 40-94%. Началото на ПЕН зависи от етиологичния фактор на ХП и е около 10-15г., което се обяснява с големия фукционален резервен капацитет. Пациенти с алкохолен ХП развиват ПЕН 5-6г. след започване на патологичния процес. Декомпенсация настъпва при редуциране на ензимната секреция с 90-95%. Има обаче и пациенти, които дебютират със симптоми на

ПЕН като малнутриция и/или абдоминални симптоми (диария, метеоризъм, болки), стеаторея, редукция на телесно тегло (т.т.) [10, 14, 23, 29, 65].

Липсва клиничен симптом, който еднозначно да доказва или да изключва ПЕН. Типичен симптом на тежка ПЕН е стеатореята. Тя може да липсва или да има друга причина за нея- панкреасна дуктална обструкция, ниско дуоденално pH, намалено контактно време поради повишен мотилитет, недостатъчен контакт с химуса и билиарните соли, тънкочревен бактериален свърхрастеж. Други последици на ПЕН са намалената абсорбция на мастноразтворими витамини, протеинова малнутриция, повишен риск от остеопороза и риск от фрактури, животозастрашаващи усложнения като сърдечно-съдови инциденти [12, 25, 26, 128, 131, 134].

Фундаменталните аспекти при лечението на болни с ПЕН включват панкреасна ензимна заместителна терапия (ПЕЗТ), прекратяването на тютюнопушенето и консумацията на алкохол, диета- малки чести хранения с нормален мастен прием, мастноразтворими витамини и системно проследяване включително на ИТМ, нутритивни маркери. По този начин се гарантира оптимален лечебен ефект. Целта на тази концепция за лечение е да се нормализира храносмилането, да се облекчат симптомите и усложненията, свързани с ПЕН, и да се предотвратят свързаните с недохранване заболеваемост и смъртност, както и прогресията на заболяването [10, 28, 29, 65, 124, 128, 179].

2.2. Панкреасна ензимна заместителна терапия

Панкреасната ензимна заместителна терапия - ПЕЗТ е клиничният стандарт за лечение на ПЕН независимо от етиология й. Панкреасните храносмилателни ензими се прилагат перорално заедно с храната при пациенти с ПЕН, за да се компенсира липсата на ендогенна ензимна секреция. Съвременните панкреасни ензимни препарати са екстракти от свински панкреас (панкрелипаза или панкреатин) с основни компоненти: липаза, амилаза, трипсин и химотрипсин. Всеки милиграм панкреатин съдържа не по-малко от 2 USP (United States Pharmacopeia) единици липаза и 25 USP единици амилаза и протеазна активност. Панкрелипазата е по-пречистен и концентриран препарат - всеки милиграм съдържа не по-малко от 24 USP единици липаза и 100 USP единици амилаза и протеазна активност. Поради високото съдържание на ензими,

панкрелипазната формула се предпочита пред панкреатиновите препарати [10, 28, 29, 32, 33, 35, 38, 65, 70, 124].

Техни алтернативи са говежди ензими, липаза с гъбен произход, бактериална липаза и човешка липаза. При пациенти, които отказват да приемат свински продукти по религиозни или други културни причини, говеждите ензими са подходяща алтернатива. Говеждите ензими обаче съдържат около 75% по-ниска липазна активност в сравнение със свинските препарати или човешки панкреатични екстракти. Ето защо е наложително да се приема по-голямо количество таблетки за лечението на ПЕН в сравнение със свинските ензимни препарати. Има някои опасения относно възможността за патогенна трансмисия, които може да доведат до заболявания като говежда спонгиформена енцефалопатия. Тези недостатъци пречат на говеждите панкреасни ензими да станат комерсиална алтернатива на свинските ензими [25, 26, 34, 46, 47, 75, 87, 88, 92, 165].

Липазата с гъбен произход (Rhizopus oryzae, Aspergillus oryzae) има предимството, че е киселинно-устойчива, но резултати ин виво показват, че е по-слабо ефективна спрямо свинската [46, 47, 75, 87, 88, 92].

Употребата на бактериална липаза изглежда по-надеждна, тъй като показва значима липолитична активност. Абсорбцията е около 70% за нискомастна диета и 90% при храна с високо мастно съдържание. Тъй като възстановява само един панкреасен ензим, такава моноензимна терапия предполага странични ефекти. Необходими са бъдещи изследвания, които да покажат безопасността и ефикасността ѝ [46, 75, 87, 88, 92].

Нито един от наличните в търговската мрежа ензимни препарати не е в състояние да достави повече от 360 000 IU активна липаза в дуоденума, които се секретират от панкреаса при физиологични условия. Въпреки това поради ефекта на стомашната липаза и остатъчната панкреасна екзокринна секреция, мастната дигестия и абсорбция се подобрява значително и дори се нормализират при повечето пациенти с ПЕН при прием на терапия. За да се предотврати стеаторея при тези пациенти, ензимните препарати трябва да бъдат в състояние да предоставят най-малко 30000 IU активна липаза в доденума заедно с храната. Понастоящем основните формули на препаратите са: с незабавно освобождаване, с ентерално покрити микросфери и

минимикросфери, ентерално-покрити микротаблетки и ентерално покрити микросфери с бикарбонатен буфер. Съвременните най-широко използвани ензимни препарати се прилагат като ентерално покрити минимикросфери с pH чувствително покритие и целят идеално сходство с физиологичния ход на панкреасната екзокринна секреция. Няколко различни препарата са налични в търговската мрежа с малки разлики в размера на частиците и кинетиката на освобождаване, свързана с pH. Поради киселинната нестабилност на панкреатични ензими се използват киселиноустойчиви препарати. По-специално липазната активността се унищожава необратимо при pH под 4. Такива ниски стойности персистират в стомаха през по-голямата част от времето постпрандиално и интрадуоденално при екзокринна недостатъчност поради ограничената бикарбонатна секрецията и недостатъчно буфериране на стомашния химус, когато навлиза в тънките черва. Без съответна киселинна супресия киселинноустойчивите препарати са с по-добър ефект. Изискванията към всички тях включват бързо освобождаване на ензимите в тънките черва (дуоденума) при pH>5 до 2 ч. Повечето препарати се освобождават на 90% в рамките на 30 минути при pH>6. Размерът на частиците трябва да е под 1,7 mm (1,4 +/-0,3мм) за лесно и симултативно преминаване през пилора заедно с химуса. Минимикрсфери с диаметър 0,7-1,25мм имат 25% по-висока терапевтична ефикасност спрямо тези с диаметър 1,8-2,0 мм []103. Според Австралийския панкреасен клуб в еднаква степен се подобрява коефициентът на мастна абсорбция при употреба на микросфери и на минимикросфери, т.е. няма разлика в ефекта на сфери с различен размер, ако той е <2мм. [128] Тази граница е от значение само за пациенти със съхранен пилор. Въпреки това дори и след дистална гастректомия малкият размер на частиците може да улесни и/или ускори освобождаването на ензимите. Изискват се още осигуряване на голяма повърхност за действие на ензимите, точност на количествата ензими в медикамента според декларираните от производителя, еднаквост в състава и съдържащата се доза във всяка произведена партида, кинетика на освобождаване, липолитична активност in vivo. [10, 25, 26, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 38, 46, 47, 65, 70, 75, 87, 88, 92, 124, 164].

Единиците за измерване на количеството панкреасни ензими и активност варират интернационално, а конвертирането им е :

	Евопейска Фармакопея	Интернационална Фармацевтична Федерация	Британска Фармакопея	Фармакопея на САЩ
Липаза	1	1	1	1
Амилаза	1	1	1	4.15
Протеаза	1	1	1	62.5

В Европа наличността на препаратите зависи от съответната страна и са регулирани на национално равнище, а не от Европейската агенция по лекарствата. В Испания например се препоръчват минимикросфери или ентерално покрити микросфери. В продукти, в които съдържанието на ензими е стандартизирано, все още има значително вариране в размера на частиците, освобождаването, а за някои от тях и в киселинната стабилност, която може да доведе до разлики в клиничния ефект. В САЩ одобрени са Креон (ентерално-покрити минимикросфери, Abbott, IL , USA, капсули от 5000, 10000, 25000 и 40000 IU липаза), ZENPEP (ентеросолвентен bead препарат, Eurand, Milan, Italy), Pancreaze (ентеросолвентна микротаблетка, Johnson & Johnson, NJ, USA). В Австралия това са Креон и Панцитрат (ентерално покрити микротаблети, съдържащи 25000IU липаза) [46, 47, 75, 87, 88, 128, 165, 179].

2.2.1. Цел на ПЕЗТ

През последните години се увеличават доказателствата за хранителни дефицити при пациенти с ПЕН с и без симптоми, свързани с много рискови фактори включително малабсорбция, диабет и алкохолизъм. ПЕЗТ все по-често се разглеждат като лечение на малдигестията и малнутрицията и свързаните морбидитет и смъртност, а не като начин за подтискане на диаричния синдром [28, 29, 50, 61, 65, 128, 179, 187].

2.2.2. Индикация за ПЕЗТ

Според настоящия консенсусен документ на Европейското гастроентерологично дружество, ПЕЗТ се стартира при пациенти с ПЕН при наличие на клинични симптоми или нутритивни дефицити. Класическа индикация за ПЕЗТ е стеаторея с отделяне на над 15 г мазнини / ден. Поради все по-рядката й приложимост, днес често се използва комбинацията от патологичен функционален тест с клинични симптоми (консумативен синдром, диария, тежък метеоризъм и флатуленция, абдоминална болка с диспепсия), антропометрични и/или биохимични признаци на малабсорбция. Абнормно ниски

нутритивни маркери, асоциирани с ПЕН и индициращи ПЕЗТ, включват мастноразтворими витамини, преалбумин, ретинол-свързващ протеин (РСП) и магнезий. За изясняване на неясни симптоми е от полза и ПЕЗТ за 4-6 седмици. Лекуваните с ПЕЗТ показват значително подобрение в симптоматиката и нутритивния статус, телесното тегло и ИТМ и качеството на живот [28, 29, 50, 54, 56, 61, 65, 109,128, 187].

Необходимостта от ПЕЗТ при ПЕН без симптоми е въпрос на дебат, а рандомизирани клинични проучвания по този въпрос липсват. Въпреки това има доказателства, които подкрепят ПЕЗТ дори и при липсата на ясно изразена стеаторея и загуба на тегло: (1) лонгитудинално проучване при пациенти с ХП показва, че пациенти без клиника на стеаторея, но с абнормален стеатокрит, които не са получавали ПЕЗТ, са редуцирали повече т.т. не само спрямо пациенти с ХП с нормален стеатокрит, но също и спрямо пациенти с абнормален стеатокрит и симптоми на стеаторея, които са лекувани с ПЕЗТ; (2) лабораторни признаци на малнутриция са били демонстрирани и при голяма част от пациентите с ХП и асимптомана стеаторея, които не са били на лечение с ПЕЗТ. Клиничното значение на тези недостатъци не е проучвано специално при ХП и ПЕН, но може да се предположи повишен риск от усложнения, които обикновено са свързани с недохранване; и (3) Заболявания, свързани с малнутриция и находки като остеопения, остеопороза с фрактури и недостиг на мастноразтворими витамини, са често срещани при ХП. Честотата на фрактури след минимална травма сред пациенти с ХП е сравнима и даже по-висока спрямо тези при високо-рисковите гастроинтестинални заболявания (Болест на Крон, цироза, цьолиакия, след гастректомия), за които съществуват консенсуси за скрининг на остеопорозата [24, 26, 32, 33, 34, 35, 95, 109, 114, 183].

2.2.3. Дозиране на ПЕЗТ

Концепцията на ПЕЗТ е да индуцира липолиза, която да съответства на количеството приети мазнини при всяко хранене. По-високи дози са необходими за големи по обем хранителни приеми с високо съдържание на мазнини, а по-ниски дози са достатъчни за малки по обем хранения и постни ястия. Оптималната доза на ПЕЗТ при ХП не е изследвана системно в клинични проучвания. Препоръчителната начална доза съответства на около 5-10% от кумулативната липазна активност в дуоденума след нормално хранене и следователно трябва да бъде достатъчна, за да се избегне

малабсорбция и стеаторея. Според препоръките от различни национални асоциации началната доза ПЕЗТ варира между 20-40000 единици липаза за основно ястие (Немско дружество на дигестивни и метаболитни заболявания), към 25-40000 единици липаза за основно ястие до 50000 IU при ХП (Австралийския панкреасен клуб и Белгийския консенсус), 40-50000 единици липаза на основно хранене (Европейско дружество по гастроентерология, Испански панкреасен клуб и Италианска асоциация за изследване на панкреаса). Половината от дозата се препоръчва за малки по обем хранителни приеми. Последните рандомизирани клинични изпитвания са използвали по-високи дози (72,000 USP единици, както и 80 000 IU единици на основно ястие) [28, 29, 50, 54, 56, 61, 65, 109, 114, 116, 128].

2.2.4. Безопасността и ефикасността на ПЕЗТ

Безопасността и ефикасността на ПЕЗТ за лечението на ПЕН при ХП е изследвано в четири рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи до 72 пациенти за периоди от 1-2 седмици. ПЕЗТ се понася добре и няма докладвани сериозни нежелани реакции. Обръща се внимание на абдоминални симптоми (в <10% стомашна болка, промени в дефекацията, гадене / повръщане) и алергични реакции (при <1% от пациентите), главоболие 6% и световъртеж 6% като възможните странични ефекти. Дефицитът на фолиева киселина е свързан с използването на панкреатинови екстракти, които могат да образуват неразтворими комплекси с фолатите. Дразненето на устната лигавица може да се избегне като лекарствата не се дъвчат, задържат или се смесват в храни с pH> 4.5. Финият прах на панкреасните ензими може да има иритиращо действие върху назалната лигавица и респираторния тракт и е възможно да е причина за астматичен пристъп. Съществува теоритичен риск от ксеновирусни инфекции, въпреки че тези случаи не са съобщавани. Много високи дози ензими (> 10,000-20,000 единици липаза на килограм телесно тегло на ден) трябва да се избягват, ако е възможно. Австралийският панкреасен клуб приема за максимална доза 75000-80000IU липаза на хранене. Фиброзиращата колонопатия е единственото сериозно усложнение, свързано с ПЕЗТ, характеризиращо се със субмукозно отлагане на колаген с фиброза и различна степен стриктури. В по-голямата част от докладваните случаи това рядко заболяване се наблюдава при пациенти с кистична фиброза, използващи високи дози ПЕЗТ [70, 171]. През януари 1994 Smyth и сътрудници описват 5 деца с кистична фиброза, при които се

развива фиброзираща колонопатия след употребата на високи дози препарати с ентералнопокрити минимикросфери [172]. Случаите с фиброзираща колонопатия са значително намалели след препоръките ПЕЗТ да не надвишава 10000 IU липаза/кг/ден при пациенти с кистична фиброза през 1994. Патофизиологията на това състояние е неизвестна. Според Австралийския панкреатологичен клуб наличието на метакрилна киселина като кополимер в ентералното покритие е причина за фиброзата [109, 114, 116, 128, 170]. Тъй като голямо внимание е фокусирано върху ефекта на фталатите, които често присъстват в полимерното покритие, въздействието на този компонент най-вероятно ще бъде оценено в бъдеще. Повечето препарати се считат за клас С при бременност поради липса на достатъчно данни за оценка на тяхната безопасност и екскрецията им в кърмата. Няма проучвания, изследващи дългосрочните ефекти на ПЕЗТ върху заболеваемостта и смъртността от ПЕН, които трябва да се имат предвид, ако пациентите без или с минимални симптоми на ПЕН се сметнат подходящи за ПЕЗТ [61, 170].

2.3. Оценка на успеха от лечението. Проследяване и биохимичен скрининг

Няма консенсус относно определението за успех от лечението с ПЕЗТ. Ако премахването на малдигестията се приема като цел на лечението, определянето на количественото фекални мазнини или изследването на панкреасната екзокринна функция (ПЕФ) чрез индиректни тестове като дихателен тест с 13С-МТГ, би било най-подходящо за проверка на успеха на лечението. Измерването на концентрацията на фекална еластаза не е подходящ тест за оценка на ПЕЗТ, защото измерва само собствената ензимна продукция, а не терапевтично добавените ензими. Испанското дружество препоръчва дихателния тест за оценка на отговора към ензимната терапия при проследяване на тези от пациентите, които са с персистиращ абнормален хранителен статус въпреки ПЕЗТ, дефиниран от ниско серумно ниво на РСП. Този подход обаче е рядко приложим в клиничната практика. Повечето водещи изследователи препоръчват преоценка на симптомите, ИТМ и на серумните тестове за малнутруция с дългосрочно нормализиране на витаминния статус [10, 50, 61].

Липсва златен стандарт относно телесното тегло и антропометричните показатели. Според мнозина процентът на загуба на тегло за последните 6 месеца е клинично най-значимият маркер за малнутриция (Lohr et al). Телесното тегло може да

се оцени неточно при задръжка на течности, асцит (Rasmussen et al). Проучвания показват слаба корелация между ИТМ и нутритивната оценка или мускулната маса [62, 100, 101]. Пациенти с тежка малнутриция може да се презентират с ИТМ в границите на нормата. Въпреки това проуване на Munoz установява по-нисък ИТМ при пациенти с тежка стеаторея и хранителни дефицити независимо от приема на ПЕЗТ. Данните за използването на други антропометрични маркери за оценка на ПЕЗТ са недостатъчни (обиколката на средата на ръката и кожната гънка на трицепса за оценка на подкожните мастни депа) [32, 33, 34, 36, 37].

Все още няма ясен консенсус за определянето на златен стандартен метод за скрининг и идентификация на недохранването. Рутинната идентификация на хоспитализираните с риск от малнутриция е от първостепенно значение като първа стъпка в грижата за пациента, за да се обективизират пациентите в риск с оглед осигуряване на хранителна субституция, ако е необходимо. Според насоките за хранителен скрининг на Европейското дружество по клинично хранене и метаболизъм (ESPEN) в началото на хоспитализацията трябва да се направи прост хранителен скрининг, за да се идентифицират пациентите с хранителен риск, на които да бъде извършена цялостната хранителна оценка с индивидуална оценка на хранителните потребности и план за нутритивно лечение и грижи [56, 66, 71, 73, 84, 100, 101, 105].

Хранителният скрининг следва да бъде прост и бърз процес. Повечето средства за скрининг са насочени към четири основни въпроса: скорошно отслабване, скорошен прием на храна, индекс на телесна маса и тежестта на заболяването или някаква друга мярка за прогнозиране на риск от малнутриция. Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) оценява малнутрицията или риска от развитието й при възрастни и се състои в 5 стъпки, включващи измерване на ИТМ, процента редуцирано тегло за последните 3-6 месеца и наличието на остро заболяване (включително и липсата на хранителен прием за повече от 5 дни). Според получения резултат пациентите се оценяват като такива с нисък, среден или висок риск от малнутриция, които в последствие да се наблюдават или лекуват при нужда [19, 39, 62, 74, 117, 126, 127, 188, 189, 190, 191, 192].

Приемът на алкохол, постпрандиалната болка, страхът на пациентите от екзацербация на симптомите след прием на храна и малдигестия при пациенти с ХП са основните причини за загубата на тегло като последното е силно обвързано с лошото

усвояване на мазнини. В датско cross-sectional кохортно проучване се установява, че в 28% от изследваните са в нутритивен риск с тежка екзокринна недостатъчност въпреки нормалния ИТМ [92, 101, 109]. Armbrecht и сътрудници установяват при пациенти с ХП ИТМ<20 у 32% [13]. Намалената телесна маса води до намаляване на функционалния капацитет при 1/3 от пациентите с умерена до тежка загуба на тегло. Това, както и установената умора се отразява и на качеството на живот. При 30% до 50% от пациентите с ХП се увеличава разхода на енергия при покой, което корелира с по-нисък ИТМ (<20 kg/m2) и хиперметаболизъм. Определянето на разхода на енергия при покой може да помогне да се предскаже нивото на енергия, необходимо за подпомагане възстановяването на теглото и оптимизиране на нутритивната рехабилитация, предотвратявайки сериозни медицински усложнения като refeeding синдрома. Извършва се чрез индиректна калориметрия и за съжаление тази технология не е налична в по-голямата част от болниците. Предиктивните формули за разхода на енергия при покой могат да бъдат използвани като алтернатива на индиректната калориметрия. Най-цитираната и използвана предиктивна формула е уравнението на Harris-Benedict, която включва възрастта, ръст и телесно тегло [19, 60, 117].

Липсват ясни, базирани на доказателства данни кои лабораторни параметри да се следят при оценка ефекта на ПЕЗТ и колко често. Препоръчва се мониторинга на хранителни параметри, чернодробни, панкреатични и гликемични профили. Пациентите със стабилен ХП следва да се проследяват клинично и лабораторно на всеки 6 месеца, а при пациенти с компликации то да се извършва при всяка необходимост [65, 91].

Тежката стеаторея се повлиява много трудно чрез ПЕЗТ дори във високи дози с до 60-70% редукция. В действителност вероятно много пациенти с ПЕН получават субоптимална ПЕЗТ. До 70% от пациентите с лошо храносмилане, свързано с ХП, имат необичайно ниски хранителни параметри (главно серумните нива на мастно-разтворимите витамини) въпреки адекватния клиничен контрол на ПЕЗТ. Едно скорошно датско проучване посочва, че около 70% от пациентите с ХП и ПЕН имат стеаторея-свързани симптоми с персистиращи нутритивни дефицити въпреки ПЕЗТ [27, 28, 37, 39, 41, 62, 71, 73, 84, 126, 183].

Адекватният симптоматичен отговор при ПЕЗТ не винаги отговаря на нормален нутритивен статус при ПЕН, което е целта на лечението. В клинично проучване на Dominguez-Munoz и сътрудници селектират и разпределят в групи пациенти с ХП спрямо тежест на морфологични промени, ПЕН, клинични данни за малдигестия (диария и редукцяи на т.т.). При ПЕН ПЕЗТ стартира с 20000IU липаза на основно хранене и 10000IU на закуските като се увеличава с 20000IU до спиране на диарията и редукцията на тегло. Пациенти, които не получават терапия се проследяват на 6 месеца, а тези, които са на ПЕЗТ- на 3 месеца до отзвучаване на симптомите, след което на 6 месечни интервали. Всички групи пациенти приемат нормална балансирана диета без диетични рестрикции освен алкохолната консумация. Нутритивната оценка се извършва при началото на проучването при всички пациенти на базата на серумните нива на РСП, преалбумин и трансферин и ИТМ. Оценени са панкреасната ендокринна функция, наличие на панкреасни калцификати, изключване на тежки жлъчно-чернодробни заболявания, обясняващи малдигестията (биохимия и ултразвук) [30, 35, 36].

Всички нутритивни параметри са в референтни граници при пациенти с нормални нива на РСП. Нивата РСП са значително по-високи при пациенти без хранителен дефицит на ПЕЗТ (Група В) спрямо другите две групи. ИТМ е значително по-нисък в група А (тежка стеаторея и хранителни дефицити с ПЕЗТ) спрямо група В, но не и спрямо група С (лека стеаторея без ПЕЗТ). Серумният преалбумин е по-нисък в група А отколкото в другите две групи. Нутритивният дефицит, определен от ниските нива на РСП, не зависи от възраст, пол, продължителност на заболяването, коморбидитет със ЗД или панкреасни калцификати. Пациентите с нормален хранителен статус с прием на ПЕЗТ има значително по-висока базална мастна екскреция спрямо пациентите с нарушен хранителен статус. Около 2/3 от пациентите с вторична на ХП малдигестия имат дефицитен нутритивен статус въпреки адекватния им клиничен отговор към ПЕЗТ. Ето защо ПЕЗТ не може коректно да се оптимизира на основата на клиничния терапевтичен отговор [38, 71, 101, 138].

Lindkvist и сътрудници изследват 114 пациента с ХП (ЕУЗ, МРХПГ), 33% страдат от ПЕН (13С-МТГ). Нивата на хемоглобин, албумин, преалбумин и РСП под долна референтна граница, магнезий под 2.05 mg/dL; и HbA1C над горна референтна граница са свързани с разнитие на ПЕН. Магнезий под 2,05мг/дл остановява ПЕН с

чувствителност, специфичност и позитивна и негативна предиктивна стойност от 0.88 (95% confidence interval, 0.66-0.97), 0.66 (0.48-0.80), 0.58 (0.39-0.75) и 0.91 (0.73-0.98). Нормален панел на тези серумни нутритивни маркери с голяма негативна предиктивна стойност изключва ПЕН. В случай на абнормалност те служат за насока за започване на ПЕЗТ. Проследяването им би индицирало необходимостта от коригиране на дозата ПЕЗТ [10, 73, 94].

В проучване на Dumasy и сътрудници при 60 пациента с ХП съобщаваната от пациентите стеаторея се оказва недостатъчна за оценка на ПЕН като се съобщава при 38% от случаите с ПЕН [136]. В други малки проучвания се наблюдават подобни резултати- висока загуба на мазнини и малнутриция при липса на субективни симптоми. Клиничните симптоми слабо корелират с ПЕН (Schelldorfer et al). Нискомаслената диета може да замаскира ПЕН, но не и малабсорбцията. Нормален хранителен прием с ПЕЗТ при пациенти с ПЕН са ключови за подобряване на хранителния статус чрез нормализиране на дигестията [137].

Условие за нормалното интестинално усвояване на мастноразтворимите витамини е нормалната мастна дигестия, изискваща жлъчни киселини и физиологична панкреасна екзокринна функция. Недостигът на витамини А, Д, Е, К корелира с тежестта на стеаторея при пациенти с ХП и ПЕН, но може да бъде причинено 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 верифицира по-често от недостиг на витамин А, Д, 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. Средните серумни концентрации са 13.8±6.8 ng/ml за витамин Д и 0.49±0.2 mg/l за витамин А и 8.6±4.3 mg/l за витамин Е. Липсва корелация в серумните концентрации на мастноразтворимите витамини [39, 41, 43, 54, 55, 67, 70, 89, 109].

Мнозинството от клинични проувания заключават, че дефицитът на витамин А не е клинично значим проблем при ПЕН. Скорошни изследвания установяват ниски нива на витамин А в 1/40 пациента с ХП и липса на връзка на ХП с ФЕ-1 (Duggan et al) [39, 40, 41]. Сред пациентите с кистична фиброза нивата на витамин Е при ПЕЗТ са в референтни граници като даже са докладвани стойности над горна референтна граница при 48 % от лицата с ПЕЗТ и витаминна субституция (Huang et al.) [19, 25]. Дефицитът

на витамин Д се съобщава в 33-87% от пациентите с ХП независимо от ПЕН и ПЕЗТ. Трябва да се има предвид и високият дефицит на витамин Д в общата популация. При пациенти с кистична фиброза се наблюдава намалено усвояванена витамин Д в тънкото черво независимо адекватната ПЕЗТ, което може да обясни честия дефицит в тази популация болни въпреки ПЕЗТ, витаминна суплеменция или липса на ПЕН. Остеопения и остеопороза се наблюдават при 45% и 10% - най-малко при 25% от ХП пациенти, а стандартизираният рисков коефициент за всяка фрактура е 1.7 при пациенти с ХП. Намалена минерална костна плътност се наблюдава по-често от очакваното дори при лица без ПЕН. Трябва да се скренират всички пациети с ХП за витаминен дефицит и намалена минерална костна плътност [14, 57, 63].

В ретроспективно кохортно проучване на база датския общонационален регистър за оценка на честотата на фрактури са проследени 11 972 пациенти с ХП Открит е повишен риск от фрактури във всички места с изключение на шийните прешлени, който се увеличава с възрастта, но относителните (релативни) рискове са по-високи при по-младите пациенти. Пациенти с алкохолен ХП имат с 60-150% по-голям риск от фрактури. Установено е, че тежестта на ХП (според Cambridge класификацията) корелира с костната минерална плътност на гръбначния стълб и бедрената шийка. Ниският ИТМ допринася за повишен риск от фрактури независимо от костната минерална плътност. Спред някои автори хранителният статус има по-голямо въздействие върху риска от фрактури отколкото костната минерална плътност при пациенти с етилизъм [41,42, 57, 63, 80].

Освен в костния метаболизъм витамин Д е фактор в развитието на панкреасна фиброза и атрофия, кардиоваскуларни и автоимунни заболявания, захарен диабет (ЗД) тип 1 и 2, повишаване на общата смъртност [9, 63].

При орално заместване на витамин Д дозата варира от 1000IU/ден до 1х20000 IU/ седмично или 2-3 пъти 20000 IU на седмица в зависимост от подлежащата болест и степен на ПЕН. Не са наблюдавани странични ефекти. Пероралната суплеменция води до нормализиране на нивата витамин Д при ПЕН с различна генеза. Bang et al остановяват подобрение в нивото на 25(ОН)Д значително по-добро при прием на 1520 IU/дневно витамин Д спрямо излагане на УВЛ- 6 мин седмично в солариум [43, 54, 57, 69].

В Германия се препоръчва парентерална суплементацията с витамин Д чрез интрамускулна апликация на така наречените ADEK препарати (10,000 IU vitamin Д, 100,000 IU vitamin A, 100 IU vitamin E и 10 mg vitamin K в една инжекция) [55, 69, 79].

Пациентите се съветват да се излагат по-често на слънце и да приемат по-голямо количество богата на витамин Д храна [1,78, 99, 102, 110].

Поради недостатъчна протеазна секреция от панкреаса може да е на лице дефицит на витамин В12. Докладвани са следните дефицити на микроелементи : цинк (по-специално при диабет), калций (нормални нива при ПЕЗТ), магнезий, тиамин и фолиева киселина, рибофлавин, холин, манган, сяра, мед и други [78,79, 102].

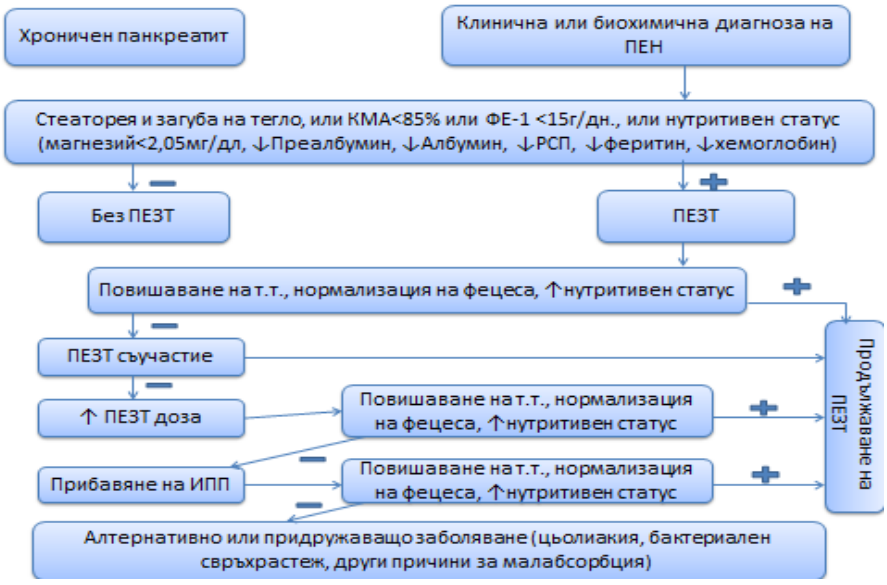
Статусът на мастноразтворимите витамини, минерали и микроелементи следва да се мониторира 1-2 път годишно. Веднъж годишно е необходимо проследяване на костната плътност [40].

Оптималната ПЕЗТ е от основно значение за намаляване на морбидитета и морталитета, свързани с ХП. Малдигестията е асоциирана с животозастарашаващи усложнения каквито са кардиоваскуларните, кахексията. Свързани са с ниски плазмени нива на HDL, аполипопротеин (апо) A-I и липопротеин A (2). В отдавнашно проучване на Kalvaria и сътрудници се установяват ниски серумни липидни нива при пациенти с ХП и стеаторея. В скорошно проучване при пациенти с ХП, неприемали дотогава ПЕЗТ, средните нива на триглицериди са значимо по-високи при пациенти с ПЕН спрямо тези без ПЕН. При пациенти с ХП, ПЕН на ПЕЗТ в рандомизирани клинични проучвания са докладвани средни нива на холестерол, HDL, LDL и триглицериди в референтни граници. Метаболитното и инфламаторно състояние при пациентите с ХП може да се проследи с голяма точност чрез изследване на протеинов панел от ретинол свързващ протеин, серумен амилоид-алфа, апо А-2, Апо А1, Апо С1, Апо С2, Апо С3 и преалбумин, които са сигнификантно редуцирани спрямо контролите (Hartmann et al.). Наблюдаваните промени може да се свържат с подлежаща малнутриция/кахексия, които феномени са известни в модулирането на синтезата на острофазовите белтъци при остро или хронично заболяване. Новите ESPEN препоръки не включват албумин и преалбумин в основните фактори на хранителната инсуфициенция, защото те са по-показателни за възпалителните процеси и не са свързани със загуба на тегло, калорийни ограничения в порциите храна или с азотния баланс [10, 25, 61, 65, 83, 197].

2.4. Оптимизиране на панкреасната ензимна заместителна терапия

От първостепенно значение е да се гарантира,че пациентът приема предписаната доза правилно (фигура 1) [4]. Капсулите да се прилагат по време на хранене или непосредствено постпрандиално за оптимален ефект. Ефикасността на панкреасните ензимни препарати изисква смесването на панкреатина с химуса. Според немското гастроентерологично дружество, ако трябва да се вземат повече от една капсула / таблетка по време на 1 хранене, има смисъл част от дозата да се приеме в началото, а останалите да са разпределени по време на храненето. За момента нито една от одобрените ензимни добавки не са специално проектирани за приложение през перкутанни гастростоми. При пациенти, които не могат да поглъщат големи капсули, и кърмачета, отваряне на капсулите в малко количество кисели храни (т.е., ябълков сос) е приемлив начин за прилагане на лекарството. Ако признаците или симптоми на малдигестия продължават, дозата ПЕЗТ може да бъде увеличена двукратно и трикратно. Могат да се добавят инхибитори на протонната помпа/ антациди (бикарбонати, хидроксиди)/ Н2-блокери/ простагландинови аналози (енпростил, мизопростол) за оптимално pH за ензимно освобождаване на ензимите от минимикросферите и за повлияване на преципитацията на жлъчни киселини и предотвратяване на липазното разграждане [15]. Когато стомашната киселинност се подтиска, могат да бъдат прилагани и неустойчиви препарати. Това често е особено ефективно, защото няма забавяне на действието заради разграждането на защитното покритие. Ако ПЕЗТ е неефективна независимо от повишаването на дозата и адювантна терапия с ИПП, диагнозата на ПЕН трябва да бъде преразгледана, както и възможните съпътстващи и / или алтернативни причини за малдигестия: например бактериален свръхрастеж на тънките черва, недостатъчност на билиарните соли, минали и съпътстващи заболявания на пациента- статус след стомашна резекция, терапия с някои медикаменти (например, лечението с инхибитори на протонната помпа при вземането на нестероидни противовъзпалителни средства). До 40 % от пациентите с ПЕН следствие на ХП имат съпътстващ чревен бактериален свръхрастеж. Това вероятно се дължи на дефект в междусмилателната "house keeper" функция и загуба на физиологичен синхрон на стомашно-чревната перисталтика и билиопанкреатичната секреция и налага деконтаминация и включването на пробиотици към терапията.

Антациди, съдържащи калций или магнезий, трябва да се избягват, тъй като влошават стеатореята [10, 12, 13, 15, 50, 64, 65, 73,128, 184, 185, 186].



Фигура 1

2.5. Хранителни насоки

Основните цели на хранителните насоки са да се осигури достатъчен прием на макро-и микроелементи, да се намалят малдигестията, малабсорбцията и други рискови фактори, за да се предотврати или лекува малнутрицията. При ПЕН въглехидратната дигестия се поддържа за дълго време от слюнчената амилаза и тънкочрввните олигозахаридази. Загубата на ендокринна функция води до нарушена глюкозна толерантсност в 40% -90% от пациентите с тежка ХП. 20% -30% от пациентите развиват инсулинозависим диабет, свързан с нарушена регулация на глюкагон и полипептиди. Луминалната протеолитична активност се запазва дори при липса на панкреасни пептидази благодарение на стомашната протеолитична активност и последващите тънкочревни пептидази и азотореята е следователно много късен и рядък симптом в ХП. Липидната дигестия е намалена при недостатъчна липазна секреция и намалена конценстрация на жлъчни киселини в лумена, тъй като стомашната и слюнчена липази имат ограничена роля в дигестията на триглицериди. Трябва да се проследят клиничните симптоми със специален акцент върху тези, свързани с храненето и рисковите фактори (гадене, анорексия, болка, алкохол, тютюнопушене). В миналото е препоръчвана диета с ниско съдържание на мазнини до 20гр/дневно, за да

се намали стеатореята. Тази препоръка е изоставена в съвременната хранителна концепция при ПЕН поради риск от задълбочаване на свързаните с нея загуба на тегло и недостиг на мастноразтворими витамини. В допълнение изследванията върху метаболизма на ендогенните и екзогенни ензими по време на преминаването през тънките черва показват, че полуживотът на ензимната активност се повишава от присъствието на съответната субстанция. Поддържането на липазна активност по време на чревното преминаване изисква наличието на хранителни триглицериди. Демонстрирано е в експериментален модел на панкреасна екзокринна недостатъчност при кучета, който доказва, че мастната дигестия и абсорбция е по-висока, когато ензимните добавки се приемат заедно с богата на мазнини диета в сравнение с нискомастна диета. Малки, чести хранения (4-8 пъти дневно) обикновено са по-поносими, отколкото големи висококалорични поради по-ефикасното мискиране на ензимните препарати с химуса [32, 33, 34]. Чрез оптимизиране на дозата ПЕЗТ и поддържащо лечение с ИПП при необходимост повечето пациенти с ПЕН ще толерират нормалното съдържание на мазнини в диетата. Диетичните консултация трябва да включва съвети за индивидуалното посрещне на дневните енергийни нужди, за да се избегне катаболизъм с достатъчен прием на калории и нормално съдържание на мазнини. Необходим е калориен внос от 35 ккал/ кг/ ден. При поднормено тегло се повишава разходът на енергия при покой и се цели 35±0,9 ккал/кг/ден. Протеинов прием от 1,0-1,5 г / кг телесно тегло /ден е обикновено достатъчно. Толерира се внос на 30% -40% от калориите под формата на мазнини, особено когато храните са богати на растителни мазнини. Адекватна ПЕЗТ води до стабилизиране на теглото в 10-15% от пациентите, с което нутритивната корекция остава ненужна. Ако приемът на мазнини е намален поради непоносимост, въпреки адекватната ензимна терапия, трябва да се внимава и да се гарантира изокалоричен компенсаторен прием от други енергийни източници (въглехидрати, протеини) чрез адекватно увеличаване. В тези случаи се използват и средноверижни триглицериди, които могат да бъдат абсорбирани директно през тънките черва в порталната вена дори при липса на липаза, ко-липаза и жлъчни соли. Въпреки това те имат ниска енергийна стойност (около 8,3 ккал/г) и са с лоши вкусови качества – дневен прием най-много на около 50 г. Дозата трябва да се увеличава бавно, за да се достигне интестинална адаптация. По-високи дози могат да бъдат кетогенни и са свързани със странични ефекти като спазми, гадене и диария. Високата им цена намалява съучастието на пациентите. Последни проучвания доказват,

че те също изискват прием на ПЕЗТ. Не е доказано предимството на СВТ пред нормалната диета. От първостепенно значение е наличието на ПЕЗТ в терапията [25, 26, 27, 29, 50, 61, 65, 83, 84, 128, 167].

Богатата на фибри диета изглежда повишава панкреатична липазна секреция, но също така инхибира панкреатична липазна активност с повече от 50% като взаимодейства с протеолитичната и амилолитичната ензимна активност. Неговата употреба е в процес на обсъждане и не може да се счита за препоръчителна [28, 61, 128].

2.6. Допълнителни методи за хранене

Допълнителни методи за хранене (орално, ентерално или парентерално) може да се изисква при пациенти с напреднала екзокринна недостатъчност. Оралните течни допълнителни храни са необходими при около 10-15% от всички пациенти, сондовото хранене - при около 5%, парентерално хранене- в по-малко от 1% от случаите. Те служат като правило не за лечение на ПЕН, а при усложнения на заболяването (стомашна обструкци), като преходна мярка преди оперативна интервенция например [50, 61, 65, 73, 83, 84, 128].

2.6.1. Ентерално хранене

Ентералното хранене е индицирано при 1) загуба на тегло въпреки взети вички гореспоменати мерки, 2) слабо наддаване поради абдоминална болка, 3) остри усложнения, които налагат артифициалната нутриция, 4) предоперативно в случаи на умерена-тежка малнутриция. Причината за неадекватен прием на калории в ХП може да бъде анатомична (поради пилоро-дуоденална стеноза или компресия от киста) или възпалителна с остри усложнения (нова атака на остър панкреатит или развитие на фистули). Ентералните храни съдържат частично хидролизирани пептиди и средноверижни триглицериди. Препоръчва се назо-йеюнунална помпа. За дългосрочна терапия (над 2-3 седмици) е по-удобна йеюностома, поставена чрез перкутанна ендоскопска гастростома или оперативно. Продължителният денонощен прием на нутриенти е подходящ и по-лесно води до достигането на хранителната цел на пациента. Липсват проучвания, демонстриращи подобрение в хранителния статус при semi-elemental диета в сравнение с редовните ентералните хранителни формули.

Тъй като пациентите с ХП често са недохранени, хранителното подпомагане преди панкреасна операция е полезно. Предоперативна ентерална или орана хранителна субституция подобряват резултатите чрез намаляване на следоперативния заболеваемост и продължителността на болничния престой. Хранителната терапия трябва да се прилага около операцията и трябва да бъде първостепенна индикация при операцията по повод болка или обструкция на гастроинтестиналния тракт [83, 198, 199].

2.6.2. Парентерално хранене

Парентералното хранене се използва рядко при пациенти с хроничен панкреатит. Ентералното хранене запазва имунната функция и лигавичната архитектура и намалява възможността за хипергликемия, докато парентерално хранене още увеличава риска от инфекции и сепсис заради катетъра. Парентерално хранене се налага при 1) дуоденална стеноза, нужда от стомаашна декомпресия, 2) панкреасна фистула и 3) предоперативно при тежка малнутриция, когато е невъзможно да се използват ентерално хранене. Парентерално хранене се извършва главно в краткосрочен период. Няма съобщения за проучвания на пациенти с хронична панкреатична недостатъчност, които са били лекувани с парентерално хранене за дълъг период от време. Клиничен тиаминов дефицит и така наречения refeeding-синдром могат да се развият при тежко недохранени пациенти, които не са получили адекватна хранителна субституция особено през първите дни на парентералното хранене [65, 83].

2.7. Начин на живот

В допълнение към общите ползи за здравето при алкохолна абстиненция, спирането на алкохола е показано за забавяне допълнителното влошаване на ПЕФ. Тютюнопушенето е рисков фактор за развитие на рак на панкреаса, остър и хроничен панкреатит и също се свързва с повишена вероятност от намалена ПЕФ, установено чрез ендоскопски функционални тестове в случаи с ХП. Продължителното тютюнопушене е свързано с по-ранно развитие на калцифициращ панкреатит и захарен диабет. Според лабораторни проучвания активирането на разнообразни сигнални трансдуктални пътища в резултат на действието на никотина водят до освобождаване на интрацелуларен калций във високи нива и това може да доведе до клетъчна цитотоксичност и увреда, което е причина за разгърнат възпалителен процес.

Спирането на тютюнопушенето трябва да се насърчава при всички пациенти с ХП с или без ПЕН. Физическата активност трябва да бъде насърчавана наред с хранителната терапия за оптимален резултат [10, 33, 65,128, 181].

2.8. ПЕЗТ при специфични форми на панкреасна ензимна недостатъчност

2.8.1. Панкреатогенен диабет тип 3c

Захарния диабет, вторичен на панкреасно заболяване се дефинира като панкреатогенен диабет или тип 3c диабетес мелитус (American Diabetes Association-ADA и World Health Organization) и се помества в „други специфични форми на диабета“ в етиологичната класификация на ЗД в ADA. Това е клинично значимо заболяване с разпространение около 5 до 10% при всички диабетни пациенти в западните популации. При около 80% от всички тип 3c пациенти с диабет хроничния панкреатит е подлежаща причина за болестта. Средната преживяемост е 8,7 години след диагностицирането на панкреатогенния диабет. Разпространението и клиничното значение на диабета вторичен на ХП до скоро е недооценявано. За разлика от диабет тип 1 и 2, патогенезата на диабет тип 3c е много комплексна. Ходът на заболяването допълнително е усложнен от наличен коморбидитет като малдигестия и придружаваща количествена малнутриция. Хроничният панкреатит и захарният диабет са независими фактори за развитието на панкресен рак. Предвид увеличения брой панкреатектомии, удълженото преживяване сред пациенти с кистична фиброза и нарастващите случаи с ХП в целия свят, ЗД тип 3 привлича все по-голям интерес и внимание сред гастроентеролози и ендокринолози.

ADA и EASD препоръчват метформин като първо средство в лечението на ЗД тип 2. Доказано е, че терапията с метформин намалява риска от панкреасен рак с 70% и свързаната с него смъртност.

GLP-1аналозите и DPP4-инхибиторите са свързани с повишен риск от развитието на панкреатит, както и с многобройни гастроинтестинални нежелани ефекти (гадене, забавено стомашно изпразване, загуба на тегло). Докато не се докаже безопасността им, най-добре да се избягва употребата им. Нарушената инкретинова хормонална секреция може да се нормализира от суплементиране с панкреасни ензими, което се изразява в подобрена инсулинова секреция и глюкозен толеранс по време на хранене. Адекватното перорално ензимно заместване повлиява стеатореята, предотвратява малнутрицията и метаболитните усложнения. При пациенти с тежка

малнутриция инсулиновата терапия е средство на първи избор поради анаболния ефект на инсулина.

Асоциацията на ниските нива на витамин Д и лошия гликемичен контрол обръща внимание върху необходимостта от нормализиране на витаминния статус при пациенти с диабет тип 3с.

Диагнозата и мониторинга на захарния диабет трябва да са в съответствие с насоките на дружествата по ендокринология [22, 23, 29, 45, 128, 177, 178, 182].

2.8.2. Остър панкреатит

Скорошни проучвания сочат честота на ОП между 4,9 и 73,4 на 100000 души в световен мащаб с повишаване на годишната честота. Към момента са идентифицирани 2 основни фази в протичането му: ранна (първата седмица), характеризираща се със системен възпалителен отговор (SIRS) и/или органна недостатъчност, и късна фаза (>1 седмица), характеризираща се с локални усложнения. Тежестта на острия панкреатит според ревизирани критерии от Атланта е в три степени: лек, умерен, тежък. Лекият панкреатит се определя при липсата на органна недостатъчност и/или панкреасна некроза и протича като интерстициален панкреатит с панкреасен едем. Повечето епизоди ОП са леки и самоограничаващи се. На 48 час от хоспитализация тези пациенти се подобряват и започва захранването им. Умерено тежкият ОП се характеризира с локални усложнения и/или транзиторна органна недостатъчност (<48ч.). Локалните усложнения са дефинирани като перипанкреасни течни колекции, панкреасна и перипанкреасна некроза (стерилна или инфектирана), псевдокисти, walled-off некроза (стерилна или инфектирана). Изолираната екстрапанкреасна некроза спада към некротизиращия панкреатит. Тежкият остър панкреатит се проявява с персистираща органна недостатъчност (>48ч.) и е с честота 15-20% от пациентите. Както пациентите със стерилна некроза, така и тези с инфектирана може да развият органна недостатъчност. Последната се дефинира според ревизираните Атланта Критерии, 2013г., спрямо модифицирания Marshal Score. Допълнителни изследвания ще са нужни за валидиране нуждата от използването на тази скала. Системите за оценка на тежестта на ОП (APACHE II, BISAP, SIRS, HAPS) имат ограничена стойност като осигуряват малко допълнителна информация за клинициста и могат да забавят адекватния лечебно-диагностичен подход. Няма отвърден лабораторен тест, който да предскаже тежестта на заболяването. КАТ и ЯМР също не са показателни в ранните

фази на заболяването, тъй като некрозата се развива след 24-48ч от началото. Според консенсуса на IAP/APA (International Association of pancreatology/ American pancreatic association) SIRS (при наличие на > 2 от следните критерии: пулс >90 удара в минута, тахипнея > 20/мин или PaCO2 >32 mmHg, температура >38 или <36°C, левкоцити >12,000 или <4,000 клетки/мм3 или >10% immature Neu (bands)) е средство за предсказване и оценка тежестта на ОП. Персистиращият SIRS е свързан с 25% смъртност в сравнение с 8% за транзиторния SIRS.

Връзката между ПЕН и ОП е обследвана в много проучвания през последните 30 години. Mitchell и сътрудници изследват 30 лица и доказват персистираща ПЕН 1 година след епизод на ОП. Seidensticker и сътрудници демонстрират нарушена панкреасна функция 34 месеца след ОП в половината от изследваните лица. Pezzilli и сътрудници иследват 75 пацента с ОП през ранната възстановителна фаза (в деня на захранване) и откриват ПЕН в 12% - 9.3% с лек и 2.7% след тежък ОП. Vujasinovic и сътрудници при изследване на 100 лица след първи или пореден епизод на ОП остановяват ПЕН в 21% (преобладаващо при лек ОП) със съпътстващ поне един нутритивен маркер под долна референтна граница при всички лица с ФЕ-1 < 200 мкгр/гр фецес независимо от клиничните симптоми. Stephanie Das и сътрудници обследват развитието на ПЕН и ЗД тип 3с в 8 клинични проучвания с общо 234 пациента след остър панкреатит и остановяват честота на ПЕН в 29%, новодиагностицирани ЗД или предиабет в 43% като от тях в 40% се наблюдава ПЕН. Според съвременните консенсусни документи около 12% от пациентите с остър панкреатит имат патологични нива на ФЕ-1, а 4 % развиват тежка ПЕН. ПЕН се среща по-често при тежък остър панкреатит с алкохолна генеза и съпътстващи усложнения - некроза или псевдокисти. Всички пациенти, които се възстановяват след остър епизод, следва да се проследят за ПЕН. Няма доказателства, подкрепящи необходимостта от ПЕЗТ в ранната фаза на остър панкреатит. В селектирани случаи с налична ПЕН се налага лечение с ПЕЗТ в доза 40000-50000 IU липаза на хранене и 25000IU в по-малките по обем приеми като проследяването е за най-малко 6-18 месеца (6-12-18 месец), тъй като най-често в този период ПЕФ е нарушена. Пациенти, които имат остър некротизиращ панкреатит трябва веднага да започнат мощна ПЕЗТ и по-късно през възстановителния период да се оцени ПЕФ. ПЕФ се подобрява след епизода на остър

панкреатит за време, съответстващо на тежестта му - по-тежките панкреатити се възстановяват за по-дълго време [29, 51, 92, 94, 107, 119, 128, 200].

2.8.4. Автоимунен панкреатит

През 1995г. Yoshida и сътрудници първи предлагат концепцията за автоимунния панкреатит (АИП) като обособен тип панкреатит, който се характеризира с увеличаване на размера на панкреасната жлеза и неравномерно стесняване на главния панкреасен канал (ГПК) като двете промени наподобяват образната находка при панкреасен тумор. Съществуват различни диагностични критерии за АИП- Японски, Корейски, Азиатски консенсус, италиански критерии и Mayo Clinic HISORt (Histology, Imaging, Serology, Other organ involvement, and Response to steroids). През 2011 се публикува International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC), който класифицира АИП в тип 1 и тип 2 спрямо патологичните и клинични находки, базирани главно на панкреасни паренхимни и дуктални изображения, включване на други органи, серумни ИгГ4, хистология и отговор към КС. Основните характеристики и разлики на двата типа (таблица 1) [76, 81, 93]:

	Тип 1	Тип 2
Възраст	>50 г.	Млади хора
Раса	Азиатска	бяла
Мъже/жени	2.85:1	1:1
Клинична манифестация		
Панкреасна	Безболков механичен иктер	Механичен иктер с абдоминална болка като при ОП
Екстрапанкреасна	ИгГ4-свързани заболявания: Склерозиращ холангит, холецистит, сиаладенит, дакроаденит и други	Улцерозен колит
Серология	Повишени ИгГ4	Незначителни промени
Образни данни	Оточен панкреас, множествени дуктални стриктури	Оточен панкреас, множествени дуктални стриктури
Патология	инфилтрация с ИгГ4 плазматични	неутрофилна инфилтрация

	клетки в засегнатата тъкан, фиброзиране на панкреасните лобули, дуктуси и перипанкреасна адипозна тъкан	в лумена и епителa на интерлобуларните дуктуси, рядкооблитериращ флебит
Стероиден отговор	бърз	бърз
Честота на релапси	висока	ниска

Таблица 1

Тъй като пациентите отговаряли отлично на лечението с КС, се е считало, че АИП е непрогресиращо състояние, което не води до образуването на литиаза в панкреаса и не прогресира до хроничен стадий. Въпреки че все още е неясна дългосрочната прогноза на АИП, определянето на прогресията на АИП към хроничен панкреатит (ХП) е от съществено значение. В около 30-40% от случаите с ХП се класифицират като идиопатични, в които може би са включени случаи с АИП [81].

Според японско проучване средното време за прогресия на АИП до ХП, наблюдавано в 22% от изследваните, е 33 месеца като прозорецът за развитие на заболяването е до 10 години. Част от пациентите с АИП развиват калцификати, панкреасна атрофия и/или нерегулярна дилатация на ГПК след дълъг курс на лечение. Според някои над 1/3 от пациентите с АИП развиват панкреасни абнормалности (калцификати/ атрофия/ дуктални неравности) в рамките на 3 години след диагностицирането му. Образните находки наподобяват тези при ХП. Честотата на панкреасни калцификати при АИП варира между 4-40% (данни от проучвания на Hart et al; Nakazawa et al, Suzuki et al, Takuma et al, Xingang et al, Maire et al, Takada et al). Като най-вероятната причина за този широк интервал са разликите в активността на заболяването, периода на проследяване, терапевтичните методи. Генезата за развитието им най-вероятно се крие в рекурентното перидуктално лимфоплазматично възпаление (тип 1), водещо до дуктални стриктури и застой на панкреасен сок. В действителност последни проучвания сочат, че отокът на главата на панкреаса и стесняването на каналите на Вирсунг и Санторини в същата област се свързват в най-голяма степен с развитието на калцификати. В някои случаи при повлияване на инфламаторната компонента чрез КС терапия персистира тежко фиброзиране, причиняващо панкреасни или екстрапанкреасни увреждания.

Обикновено пациентите преживяват 1-2 релапса, но са възможно и повече. КС значително повишава честотата на ремисия и намалява релапсите, поради което се считат за стандартно лечение за индуциране на ремисията.

Рискови фактори за панкреасна литиаза са 1) тежко тъканно увреждане в резултат на специфичния възпалителен процес; 2) стаза на панкреасен сок поради стенозирали дуктуси и резидуален увеличен размер на панкреасната глава след КС терапия. Ефикасността от КС терапия варира спрямо стадия и активността на АИП.

Стандартна е стероидната терапия, която е изключително ефективна в първите седмици. Началната доза КС варира спрямо различните гайдлайни. В Mayo clinic се започва със стандартна доза 40мг преднизолон п.о. дневно за 4 седмици. При обективно подобрение (клинично и образно) дозата се намаля с 5 мг/седмично и се спира на 11-та седмица-липсва поддържаща терапия поради риск от нежелани лекарствени реакции. Според Испанския панкреасен клуб началото се прилага 0,6мг/кг/дн. преднизон орално за 2-4 седмици. През този период отоговорът е позитивен, ако има ясно клинично подобрение, нормализиране на ИгГ4 и/или на образните тестове. В този случай дозата прогресивно се намалява с 5 мг/ седмично за обща продължителност на лечението от 11 седмици, след което терапията се спира или намалява до 2,5-5 мг/дн. за най-малко 6-12 месеца. Подобен е и японският консенсус, който приема за достатъчна начална доза от 0,6 мг/кг перорално преднизолон дневно. Прилага се за2-4 седмици,след което се намаля с 5 мг на всеки 1-2 седмици в рамките на 2-3 месеца до достигане на поддържаща дозаот 2,5-5 мг/дневно. ICDC определят 0,6-1,0 мг/кг/дн КС с преоценка на втората седмица на базата на значително подобрение в дукталната стеноза и намаление на размера на панкреасната маса. Релапсите са по-чести при кратък период на лечение, а включването на стероиди при възникването им води до положителен отговор. Лечението на релапсите се постига чрез КС. Според някои школи лечението трябва да продължи в ниска доза 2,5-5мг/дн. до 3 години. Според Японското дружество се започва в същата доза КС, както при първоначалното лечение, но в случая терапията се спира по-бавно. В Европа и САЩ често се прибягва към азатиоприн. Скорошни проучвания не показват значителен превес на азатиоприн пред КС в лечението на релапсите. Тествано е лечение с имуномодулатори при чести релапси с добри първоначални резултати. При автоимунен панкреатит тип 2 релапсите са редки. В тези случаи при релапс се препоръчва да се рестартира терапията във високи дози кортикостероиди или азатиоприн [58, 59, 76, 81, 93, 100].

Maire и сътрудници в проучване с 44 пациента определят честота на нарушенията в панкреасната екзокринна и ендокринна функция в 40% от изследваните, като тя е по-ниско спрямо данните от японски и други проучвания- 42-88%, което най-вероятно се дължи на краткия период на проследяване- 3 години. Подобрение във функцията се отчита след КС терапия. Съществува корелация на тип 2 АИП и IBD. ПЕН се наблюдава в еднаква честота при тип 1 и 2 [76].

2.8.5. Нерезектабилен панкреасен дуктален аденокарцином

Разпространението на ПЕН е високо, в повечето случаи в умерена степен. 65% от пациентите с рак на панкреаса имат мастна малабсорбция, а 50%- протеинова. 90% страдат от загуба на тегло към момента на диагностицирането на рака. Причините за ПЕН са свързани главно с обструкция и / или загубата на паренхим. Най-важните предиктори на началото на ПЕН-свързаната малабсорбция при пациенти с рак на панкреаса са локализацията на тумора (в главата на панкреаса), заместването на най-малко 90% от нормалната панкреасна тъкан и обструкцията на главния панкреасен канал. В последно време прогностичният фактор "загуба на тегло" получава специално внимание - пациенти с рак на панкреаса показват загуба на тегло в 65% от случаите, което корелира с влошаване на състоянието. Скорошно ретроспективно изследване открива пряка връзка между процента редукция на тегло и риска от смърт със стойност 7 пъти по-висока от очакваната стойност, когато намалението превишава 10%. Фекална еластаза -1 по-ниска от 20 μg / г е отрицателен прогностичен фактор за оцеляване и се открива по-често при пациенти с тумор в главата на панкреаса. Основният въпрос е дали ПЕЗТ и хранителна терапия има положително въздействие върху качеството на живот и преживяемостта при пациенти с напреднал рак на панкреаса. ПЕЗТ подобрява умерената и тежка мастна и протеинова малабсорбция и повлиява слабо леката ПЕН. ПЕЗТ в доза 40000-50000Е липаза на основно хранене може частично да предотврати загубата на тегло при пациенти с неоперабилен тумор на главата на панкреаса най-малко в периода преди билиарно ендопротезиране. Две различни проучвания във фаза II показват, че при пациенти с напреднал рак на панкреаса със загуба на повече от 5% от теглото в предишните 4 седмици и ИТМ < 19, парентералното хранене подобрява всички хранителни параметри, оценено чрез биоелектричен импеданс, без обаче да се достигат нормални стойности [19, 29, 37, 69, 74,128, 175].

2.8.6. Панкреасна резекция

ПЕЗТ е от съществено значение за повлияване на ПЕН след парциална или тотална панкреатектомия (ПП, ТП). Нормално постпрандиалната панкреасна секреция се стимулира чрез фундусната релаксация, което води до вагален рефлекс (нервно медиирана постпрандиална стимулация на панкреасната екзогенна секреция). В последствие освобождаването на холецистокинин в отговор на дуоделната секреция на ССК-освобождаващ пептид след хранителна стимулация представлява силна хормон медиирана постпрандиална стимулация за панкреасна екзокринна секреция. Физиологичната роля на междудигестивната панкреасна секреция (заедно с билиарната секреция) се определя като пазител, който профилактира тънкочревен бактериален свръхрастеж. Двете функции на екзогенния панкреас-дигестивна и междудигестивна, както и панкреасната хормонална продукция са тежно засегнати при големи панкреасни операции. ТП води до необратима ПЕН, докато при ПП ПЕН зависи от подлежащото заболяване, преоперативната панкреасна функция, вида и обхвата на резекцията. Според проучване на Speicher и сътрудници част от пациентите имат преоперативна ПЕН най-вече при налични аденокарцином или ХП. Постоперативна ПЕН се наблюдава в случаите с разширена резекция до или след порталната вена. Придружаваща парциална гастректомия или антректомия допълнително водят до пострандиална дигестивна асинхрония. Всеки пациент, на който му предстои панкреатодуоденектомия, се счита с повишен риск от развие на ПЕН независимо от подлежащото заболяване. След дисталната панкреатектомия се развива ПЕН в зависимост от обхвата на премахнатата тъкан. Атипичните резекции и енуклеации водят до ПЕН в 5 % от случаите. Те са най-добрият избор за дългосрочно съхранение на екзо- и ендокринната функция, въпреки че са асоциирани с повече постоперативни усложнения. Атипичните резекции обикновенно се използват за доброкачествени или гранични панкреасни тумори като малки (по-малки от 2 см) невроендокринни тумори, кистични папиларни тумори, интрадуктални папиларни муцинозни неоплазми с ниска степен на малигненост и серозни кистични аденоми. Енуклеацията обикновенно се извършва за тумори които са по-малки от 2 см, локализирани в коя и да е част от жлезата, но достатъчно отдалечени от главния панкреасен канал. Нелекуваната ПЕН се асоциира с повишена постоперативна смъртност [29, 49, 57, 74, 91, 128, 166, 173].

ПЕЗТ е средство на избор за всеки пациент с рак на панкреаса, особено ако предстои адювантна терапия. Повлияването на малнутрицията и гастроинтестиналните симптоми са от първостепенно значение за качеството на живот на пациентите и тяхното следоперативно възстановяване. ПЕЗТ е по-слабо ефективна при пилоро-съхраняващи панкреасни резекции в сравнение с класически Whipple най-вероятно поради задръжка на минимикросферите в стомаха. В тези случаи, както и след панкреатикогастростомия, се препоръчва добавянето на ИПП. При необходимост от ИПП се препоръчват киселиннонеустойчиви ензимни препарати. Приемът на лоперамид може да помогне за редукцията на стеатореята при пациенти с абнормална мастна абсорбция въпреки високата доза ензими заедно с ИПП. Клинично незначим страничен ефект на ИПП е лекото покачване на нивата гастрин. След панкреасна резекция и лонгитудинална панкреатикойеноанастомоза при пациенти с ХП ПЕЗТ подобрява малнутрицията, нитрогенния баланс, мастната и протеинова абсорбция, както и качеството на живот. Раздомизирано двойносляпо проучване показва, че има значима връзка между фекалната мастна екскреция, обемът фецес и честотата на изхожданията, но няма връзка между фекална мастна екскреция и абдоминална болка или малабсорбция. Минимална дозировка според Италианското дружество е 40000-50000IU липаза на основно хранене, докато Австралийският панкреасен клуб препоръчва 25000-50000IU, тъй като връзката между дозата и симптомите на малдигестия не е линеарна [50, 128, 176].

Непокритите прахообразни препарати може да се предпочитат в случаи с ниска стомашна киселинност и парциална или тотална стомашна резекция, въпреки че ентерално покритите ензимни минимикросфери се свързват с повишаване на телесното тегло в по-голяма степен спрямо непокритите препарати при пациенти след панкреатодуоденектомия. Телесното тегло постоперативно се повишава бавно при употреба на непокрити препарати [36, 128].

Munoz потвърждава чрез 13C-МТГ дихателния тест повишаването на мастната абсорбция от <40% без терапия до около 60% след ПЕЗТ с минимикросфери в доза 40000IU липаза на основно хранене и 20000IU при по-малките порции (160000IU липаза дневно, разпределена в 3 основни хранения и 2 по-малки) и нормализирането й в почти 60% от пациентите. При някои се налага увеличаване на дозата до 80000-

100000IU липаза на основно хранене и 40-50000IU на по-малките при общ дневен прием < 400000IU липаза [31,32].

Seiler и сътрудници установяват, че избраната доза панкреатин (75 000 IU липазни единици за основно хранене и 50 000IU на закуска) е подходяща, но доста висока начална доза за пациенти без кистозна фиброза с ПЕН и е в рамките на най-високите дози, предложени в насоките за лечение [139]. Повишаването на коефициента на мастна абсорбция е по-значимо при резекция по повод ХП спрямо панкреасен рак. В предишно изследване панкреатин в доза от 72 000 IU за основно хранене и 36 000IU на закуски е доказано, че е ефективен и се понася добре при пациенти с ПЕН поради хроничен панкреатит и панкреасна резекция. В клиничната практика дозите трябва да се индивидуализират според диетата, тежестта на ПЕН и тежестта на симптомите при проследяване на ИТМ, лабораторни хранителни параметри, качеството на живот. Sikkens и сътрудници изследват 91 пациенти, приемащи ПЕЗТ в ежедневната практика за лечение на ПЕН след панкреасна хирургия във връзка с хроничен панкреатит или рак на панкреаса и показват, че много пациенти са приемали неадекватно ниска доза - средно 6 капсули / ден (25 000 IU / капсула). Действително оптималната доза панкреатин трябва да бъде между дозите, използвани в горепосочените изследвания [111, 112, 174].

ПЕФ трябва да се проследява при всички пациенти с оглед определяне на нуждата и коригиране на дозата. Тъй като в голямата си част тези резецирани пациенти развиват ПЕН, приемът на орална ПЕЗТ трябва да се препоръчва и в центровете, които нямат възможност за определяне на мастната абсорбция.

Гастропарезата е докладвана в 25-50% от пациентите след панкреасна резекция и обикновено отзвучава спонтанно до 6 месеца. Персистиращата гастропареза не е честа. Многобройни проучвания доказват, че няма значима разлика в развитието на гастропареза в ранния постоперативен период (14 дни) при панкреатодуоденектомия или дуодено-съхраняващи резекции. В терапевтичното й повлияване се включват прокинетици и антиеметици. Първоначалната нутритивна оценка трябва да разграничи пациентите, които може да се лекуват чрез орална диета, от тези, които изискват ранно хранително подпомагане. В някои случаи може да се използва перкутанна гастростома или йеюностома [31].

Стандартната панкреасна резекция, която включва значителна стомашна резекция, може да повиши риска от развитие на дъмпинг синдром. Препоръчват се малки чести хранителни приеми и избягване на осмотични храни.

Разбиране същността на хранителния статус на пациентите и оперативната анатомия са от основно значение за оценката на риска от специфични хранителни дефицити поради недостатъчен прием, малабсорбция или малдигестия, нарушена анатомична последователност на гастроинтестиналния тракт, намалена продукция на гастрин, ССК и секретин с последваща намалена секреция на панкреасни бикарбонати и неадекватна неутрализация на стомашната киселинност. Нарушава се абсорбцията на микроелементи и мастноразтворими витамини, което е недооценявано [31, 50, 128].

2.8.7. Кистична фиброза

Над 85% от пациентите с кистична фиброза развиват ПЕН в ранното детство. Без лечение загубата на мазнини и нитрогени е тежка и води до изоставане в растежа и протеинов катаболизъм. Продължителната нелекувата ПЕН е свързана е неблагоприятна дългосрочна прогноза. Това определя важността на нутритивния мениджмънт и ПЕЗТ. Дозировката трябва да е индивидуализирана. Тези пациенти следва да започнат лечение с най-ниската препоръчителна доза и да я увеличават на базата на покачване на тегло и гастроинтестиални симптоми до достигане на най-ниската ефективна доза. Ексцесивни дози са свързани с развитието на фиброзираща колонопатия. Ето защо не трябва да се превишават 10000IU липаза/кг/ден или 6000IU/кг/хранене. Необходими са допълнителни проследявания, които да установят продължителността на лечението и свързаните с него риск от пневмония, гастроентерит и бактериален свръхрастеж. Ентералното хранене е индицирано, ако нутритивният статус се влошава или не се подобрява. Дългосрочното мониториране на ПЕН при пациенти с муковисцидоза се основава на периодична нутритивна оценка [8, 53, 55, 79, 102, 114,116, 169, 170].

2.9. ПЕЗТ и качество на живот

Днес е възприето оценката на качеството на живот да е част от мониторинга на провежданото лечение и изходът от ХП. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ) (Европейската

организация за научни изследвания и лечение на рака) разработва модулен подход за изготвянето на въпросник за качеството на живот, предназначен за използване в клинични проучвания [2, 5]. Разработени са основните 30 въпроса ((EORTC QLQ-C30)) като се включва допълнителен въпрос относно стеаторея и въпросникът корелира с повишаването на телесното тегло и намаления брой дефекации дневно, свързани с подобряване на малнутрицията и малдигестията. Качеството на живот се подобрява след адекватно дозирана ПЕЗТ както при новодиагностицирани, така и при пациенти, получавали субоптимална дозировка до момента. В последствие е разработен допълнителен панел от 26 въпроса, касаещи пациенти с рак на панкреаса (PAN26) [5, 48, 85, 193].

Литературният обзор открива потенциалната полза от въвеждането на EORTC QLQ-C30 включително и на QLQ-PAN26 с допълнително внимание към алкохолната консумация сред пациентите с ХП на фона на липсващ ХП-специфичен въпросник. Osoba и сътрудници демонстрират, че промените в скалите, оценявани в EORTC QLQ-C30 с 5-10%, 10-20% и над 20% репрезентират малки, средни и големи промени в качеството на живот. В консенсуса на Европейското гастроентерологично дружество качеството на живот включително и болката се оценяват чрез валидирани въпросници (SF-12, SF-36,EORTC QLQ C-30, GIQLI) [5, 24, 48, 85, 193, 194, 196].

Haese и сътрудници провеждат едногодишно проспектично мултицентрично проучване в подбрани медицински центрове в Германия при пациенти, приемащи ПЕЗТ и такива с новодиагностицирана ПЕН и нужда от започване на ПЕЗТ [26]. Качеството на живот на пациентите е оценено чрез гастроинтестиналния индекс на качеството на живот (GIQLI) на 6 и 12 месец. Всички 5 скали са подобрени статистически значимо по време на проследяването за цялата група пациенти ($p<0,001$). Сравнението на кохортите ясно показва, че всички GIQLI резултати (скали) при новодиагностицираните пациенти в началото на проучването са значително по-ниски спрямо тези на лекуваните с ПЕЗТ. Само след 6 месеца лечение тази първоначално значителна разлика изчезва като всички 5 скали на GIQLI са подобрени значително повече при новодиагностицираните. Най-лошият резултат в началото на проучването е за скалата на физикалната функция, която заедно със скалата за симптомите демонстрира най-значимо подобрение за цялата популация спрямо началните данни. Всички 5 GIQLI скали се подобряват по време на проследяването независимо от

етиологичната причина. Анализът на GIQLI резултата съгласно Кеймбридж класификация показва, че пациентите с по-тежки морфологични промени са с тенденция на по-нисък начален GIQLI резултат като последният се подобрява повече в пациенти с по-малки или липсващи морфологични промени. Въпреки това тези разлики не са се доказали като статистически значими. Данните показват, че панкреатин е ефективен в подобрението на качеството на живот при пациенти с ПЕН в рамките на 6 месеца след началото на ПЕЗТ и че тази тенденция се запазва във времето при продължително системно лечение [24, 26].

Witzigmann и сътрудници демонстрират, че дуодено-съхраняващата резекция на панкреасната глава при пациенти с ХП може да има подчертан ефект върху качеството на живот чрез подобряване на всички функционални скали [140]. От друга страна Scheingraber и сътрудници през 2005г. показват, че панкреасната резекция води до ограничено подобрение в емоционалната скала, при което останалите 4 скали остават сравними с нормалната популация [108, 120, 141].

Оптимизацията на режима на ензимно дозиране и съответно по-доброто съучастие води до подобряване на качеството на живот [195]. Според Pezzilli и сътрудници в обичайния клиничен ход на ХП скалите за качество на живот не се променят значимо за период от 2 години [96, 97, 98].

2.10. Оценка на сърдечно-съдовия риск (ССР)

По данни на Световната здравна организация (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 [44, 52, 90, 121].

Повечето консенсуси оценят ССР чрез системите Framingham или SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation). Европейското кардиологично дружество в консенсус заедно с Европейското атеросклеротично дружество (ESC/EAS) препръчват използването на SCORE, 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 фактор може да доведе до неочаквано висок общ ССР. SCORE системата оценя 10 годишния риск за първи фатален атеросклеротичен инцидент. Според новата номенклатура от 2007г. всеки с 10-годишен риск фатално събитие ≥5% има вече повишен риск. SCORE риск от 5 % означава риск 15% за ССЗ вкл. смърт. Общият ССР е оценен като много висок при предходно/съществуващо към момента ССЗ, ЗД тип 1,2; умерено/тежко хронично бъбречно заболяване; калкулиран SCORE риск ≥10. Висок риск има при: фамилна дислипидемия, холестерол >8 ммол/л, тежка хипертония, калкулиран SCORE риск за 10-годишен риск от фатално ССЗ ≥5 и <10%. Умерен риск при: SCORE ≥1% и <5% за 10 години. Този риск допълнително се модулира от фамилна анамеза за ранно ССЗ, обезитет, HDL, ТГ, hs-CRP, липопротеин (а), апо В, фибриноген. Нисък риск при: SCORE < 1% [21, 44, 90].

Канадското кардиологично дружество включва към високия ССР наличието на АХ заедно с 3 от следните рискови фактори: мъжки пол, >55г., тютюнопушене, ТС/HDL>6, хипертрофия на лява камера, фамилна анамеза за ранно ССЗ, абнормална ЕКГ, микроалбуминурия [6, 17].

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. Оценката на ССР чрез Framingham или SCORE алгоритми са валидирани за разлика от останалите оценъчни системи. Когато рисковите фактори са по-високи от зададеното ниво, то следва да се приеме по-висок ССР. Нови рискови фактори като аполипопротеин В, креатинин, микроалбуминурия, hs-CRP все още не са включени в рутинната оценка на ССР. Според ACC/AHA оценката на ССР се извършва при лица между 20 и 79 години, при които лиспват ССЗ с изследване на рисковите фактори. Преоценка се извършва на всеки 4-6 години при лица с нисък 10-годишен риск (<7,5%) [21, 52, 82].

ATP III (Adult treatment panel III) представя в своя консенсус съвременната класификация на стойностите на липидите (таблица 2) [123]:

(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 2. Клаификация на липидите според ATP III

Метаанализи демонстрират, че повишените триглицеридите са независим рисков фактор за ССЗ. Предполага се, че някои ТГ- богати липопротеини са атерогенни. Най-вероятните кандидати за последното са VLDL и IDL, които са богати на холестерол. Наднорменото тегло, тютюнопушенето, етилизмът, ЗД тип 2 и други са причина за повишени ТГ [113, 115, 121].

При нива на ТГ > 3.88 mmol/L, VLDL е обичайно >30mg/dL. При лица с високи ТГ VLDL следва да се сумира с LDL в non-HDL холестерол (атерогенен холестерол), който заема второ място в таргетните цели на провежданата терапия. Според National Lipid Association в САЩ, Non-HDL представлява сума от всички потенциални атерогенни носители на холестерол. Оптиманлите нива на non-HDL се приемат <3,36 mmol/L. Ниските нива на HDL е силно обвързано с риск от ССЗ. За ниски стойности на HDL се приемат <1,03 mmol/L за мъжете и <1,29 mmol/L за жените (National Lipid Association). Атерогенната дислипидемия се характеризира с повишени ТГ и LDL частици с намален HDL холестерол [86, 113, 115, 121, 122, 123].

Скорошни проучвания демонстрират, че аполипопротеин В е по-добър маркер за концентрацията на циркулиращите LDL-частици и е по-надежден индикатор за риск спрямо LDL. LDL се изчислява посредством формулата на Friedewald (LDL=TC-HDL-TG/2.2), но тя може да даде неправилни резултати в редица случаи [162]. Нараства подкрепата към идеята за включване на апо В в рутинния липиден панел за оценка и проследяване на риска от ССЗ. През последните 2 десетилития LDL е крайъгълният камък в оценката на ССР и ефекта от проведената антилипемична терапия [11, 86, 115, 121, 122]. Представлява 60-70% от общия холестерол. По-късно се установява, че се съдържа 1 молекула апо В във всяка LDL частица, с което е по-репрезентативен маркер за концентрацията на LDL. Американската Диабетна Асоциация и ACC включват измерването на апо В към стандартния липиден панел при пациенти с метаболитен

синдром [52, 113]. Подобен подход е възприет от Канадските консенсуси [6]. Апо В е част от всички атерогенни или потенциално атерогенни частици, вкл. LDL, VLDL, IDL, липопротеин(а) и всяка частица съдържа по 1 молекула апоВ. Апо В осигурява директно измерване на всички атерогенни липопротеинови частици в циркулацията. Дори при хипертриглицеридемични пациенти голяма част от тоталния апо В в плазмата се свързват с LDL, което прави апо В добър сурогатен маркер за концентрацията на LDL. LDL частиците, не само LDL-холестеролът, имат централна роля в атерогенезата. LDL-холестеролът не отразява концентрацията на LDL частиците, защото метаболитни реакции, включващи липидите, може да въздействат както на размера, така и на композицията на липопротеините. Относителното количество холестерол и триглицериди в LDL може да варира широко между отделните индивиди. Аполипопротеините, протеините в липопротеините, 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 [18, 20, 22, 113, 122]. Апо В се синтезира в хепатоцитите. Хипертриглицеридемията с увеличени LDL частици, респективно увеличен апо В, е сред най-честите дислипидемии. Thompson и Danesh провеждат метаанализ, който определя апо В като сигнификантен предиктор за ССЗ с относителен риск около 2.0 за горните спрямо долните тертили [113, 132, 133, 135, 142].

Steffen и сътрудници проучват ролята на Апо В като рисков фактор за ССЗ при 4679 лица, включени в мултиетносно изследване за атеросклероза [115]. АпоВ и отношението АпоВ/АпоА1 се асоциира 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. Те установяват, че всички липиди и аполипопротеините А1 и В са значимо свързани с риск от ССЗ. Лицата с нива на липиди или аполипопротеини в четвъртите квартили са с по-висок риск прямо тези в първите. След отчитане нивата на LDL, значими асоциации със ССЗ са наблюдавани при апо В (HR, 1.99; 95% CI, 1.18-3.36), апо В/ АпоА-I (HR, 1.86; 95% CI, 1.21-2.85) за лица в четвъртите квартили. Повишени нива на АпоВ, АпоВ/АпоА1 значимо се асоциират с бъдещо ССЗ и биха подобрили оценката на риска [7, 21, 68, 86, 157, 158, 159, 161]. Проучването INTERHEART, включващо 52 страни и 12461 пациенти с 14637 контроли, демонстрира,

че АпоВ/АпоА1 значимо се свързва с риска за остър миокарден инфакт (ОМИ), по-добра връзка спрямо non-HDL, TC/HDL [143, 160]. В проспективното проучване AMORIS се установява, че АпоВ е по-точен в предсказването на фатален ОМИ отколото LDL при период на проследяване около 5,5 години [144]. LDL не се представя като значим рисков фактор сред жените и е слабо асоцииран с ОМИ при мъжете. В 13-годишно проследяване на Quebec Cardivascular Study при мъжете с висок LDL и ниска Апо В концентрация <128 mg/dL относителният риск за ССЗ е преценен като нисък 1.5, но когато и двата маркера са повишени, релативният риск се покачва на 2.2 [145]. В извършените регресионни анализи, включващи апо В и LDL, относителният риск силно е свързан с апоВ, докато non-HDL и LDL се оказват статистически незначими. Клинични и епидимиологични проувания потвърждават, че АпоВ/АпоА1 е по-добър маркер за ССЗ спрямо липиди, липопротеини и отношенията им. Предложените cut-off стойности за АпоВ/АпоА1, предсказващи висок ССР са 0.9 за мъжете и 0.8 за жените. При АпоВ/АпоА1 >0.9 се установяват по-високи нива на ТГ и атерогенен индекс в плазма, по-ниски апо Е (Kaneva et al.) [146]. Цели се стойност под 0.8 при проследяване на лекувани пациенти. Сред проучвания на лица, приемащи статини, се установява, че апо В е по-добър предиктор за бъдещи ССЗ и инциденти спрямо LDL (Simes et al) [11]. Според Канадското кардиологично дружество приема наличието на Апо В >1,2 g/l или на non-HDL >4,3 mmol/L при лица с умерен ССР (Framingham) като такива, които се нуждаят от фармакотерапия [6]. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) и Канадското кардиологично дружество въприемат Апо В < 90mg/dL (0.8g/L) като таргетна стойност при провеждане на антилипемична терапия [6, 123]. След достигане на желаните нива за LDL (първична цел според ATP III) се цели терапевтично повлияване на non-HDL при пациенти с повишени триглицериди. Non-HDL също се приема за маркер за измерване на атерогенните липопротеини и предсказва ССР включително по-добре от LDL. Все пак апоВ е по-широко валидиран в епидемиологични проучвания спрямо non-HDL. Non-HDL подобно на LDL отразява съдържанието на холестерол в атерогенните частици, а не броят на атерогенните частици. Прибавянето на АпоВ / АпоА-I може слабо се подобри чувствителността за ССР за сметка на специфичността [22, 77, 123, 132, 133, 154, 155].

Аполипопротеин А има две основни форми, апо А-1 и апо А-2. Апо А-1 е основният аполипопротеин, свързан с HDL. Нивата на апо А-1 са силно свързани с

тези на HDL и може да служи за определяне на нивото на HDL в плазма. Апо А-1 също действа като кофактор на лецитин холестерол ацилтрансферазата, което е важно при отстраняване на излишния холестерол от тъканите и включването му в HDL за обратен транспорт към черния дроб. Освен това, Апо А1 е лиганд за АВС протеина, АВСА1 и следователно участва в процеса на отстраняване на излишния холестерол от периферните клетки чрез HDL за по-нататъшен обратнен транспорт на холестерола пряко или непряко чрез LDL в черния дроб [157, 163]. Walldus и сътрудници определят за cut-off на АпоА1 115mg/dl за мъжете и 125 mg/dl за жените, кореспондиращи на АпоВ/АпоА1 0.9 и 0.8 [132, 157, 158]. Според Европейското кардиологично дружество за нормални се приемат стойности > 120мг/дл за мъжете и >140 мг/дл за жените. AMORIS и INTERHEART определят следните нива на АпоВ/АпоА1 за риск от ОМИ (таблица 3) [68, 72, 77, 122, 132, 133, 156, 157, 161]:

	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 3

Въпреки че Апо А-1 е постоянен протективен фактор срещу сърдечно-съдов риск, влиянието на апо А-2 все още е неясно [122].

HDL съществува като частици с различни размери, като HDL-2 е най-големият и съдържащ най-много липиди в ядрото си. HDL-3 частиците са по-малки и пре-β-HDL е най-малката, като те могат да бъдат най-активните частици в извличането на периферен холестерол. Аполипопротеините може да се използват за разделяне на HDL в субпопулации: HDL съдържащи Апо А-1 и апо А-2 (HDL А-1: А-2), и HDL съдържащи Апо А-1, но не и апо А-2 (HDL А-1). HDL А-1 е по-ефективен от HDL А-1: А-2, което е в съответствие с атеропротективния ефект на Апо А-1. Проспективно епидемиологично проучване върху миокардния инфаркт изследва връзката между честотата на ССЗ и HDL-свързани параметри, включително HDL, апо А-1, HDL А-1, и HDL А-1: А-2. Всички четири параметри са свързани със ССР, но Апо А-1 е най-силният предиктор. В допълнение, използването на Апо А-1 за предсказване ССЗ е потвърдено от други изследвания [115, 122, 132, 152, 153, 154, 159].

Аполипопротеин С (апо С) е свързан с хиломикрони, VLDL и HDL. Известни са няколко основни подтипа и всички модулират метаболизма на ТГ-богатите липопротеини, предимно IDL и VLDL, в различни сложни начини [122, 149, 150].

Апо С-3 инхибира липолизата на ТГ-богати липопротеини и пречи на тяхното елиминиране от кръвообращението. Високите нива на Апо С-3 са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови събития и атерогенеза. Високо ниво апо С-3 се среща при пациенти с хипертриглицеридемия като част от метаболитния синдром. В Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS) и Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) високото ниво на апо С-3 е силно свързано с прогресията на атеросклеротичното увреждане [18, 115, 122, 147, 148, 151].

3 ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

3.1. 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

3.2. 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.

4 МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

4.1. 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. Средната дневна доза ПЕЗТ при първоначалното проследяване за пациентите с ХП, ОП, панкреасен тумор и резекция е съответно: 80887±44830; 68214±45133; 48333±45251 и 67500±46431 IU. 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.

4.2. Методи

4.2.1. 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.

4.2.2. 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 коригира спрямо съвременните консенсуси (фигура 2):



Фигура 2. Алгоритъм на лечение на ПЕН

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.

4.2.3. Клинични методи по задача 1, 2, 3

- Снета е стандартна анамнеза и е извършен физикален преглед при всички болни като са оценени:

– болковата симптоматика,

– честотата и характеристика на дефекацията като за суспектна за 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 x kg) + (5.003 x cm) - (6.775 x 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).

4.2.4. Лабораторни методи по задача 1, 3, 5

4.2.4.1. 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.

4.2.4.2. 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 4):

(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 4. 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 5):

	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 5. 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“.

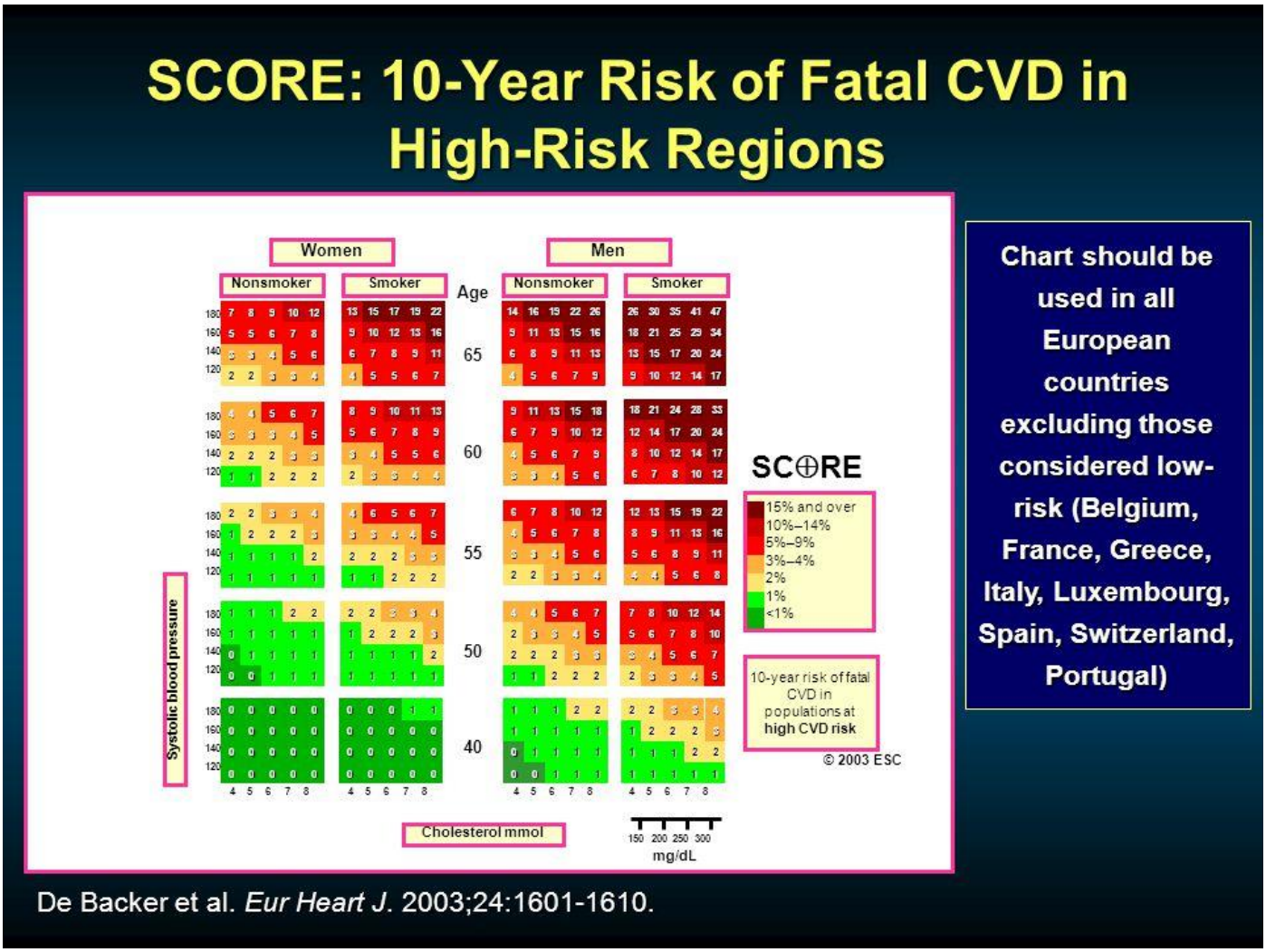
- Аполипопротеин С3

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).

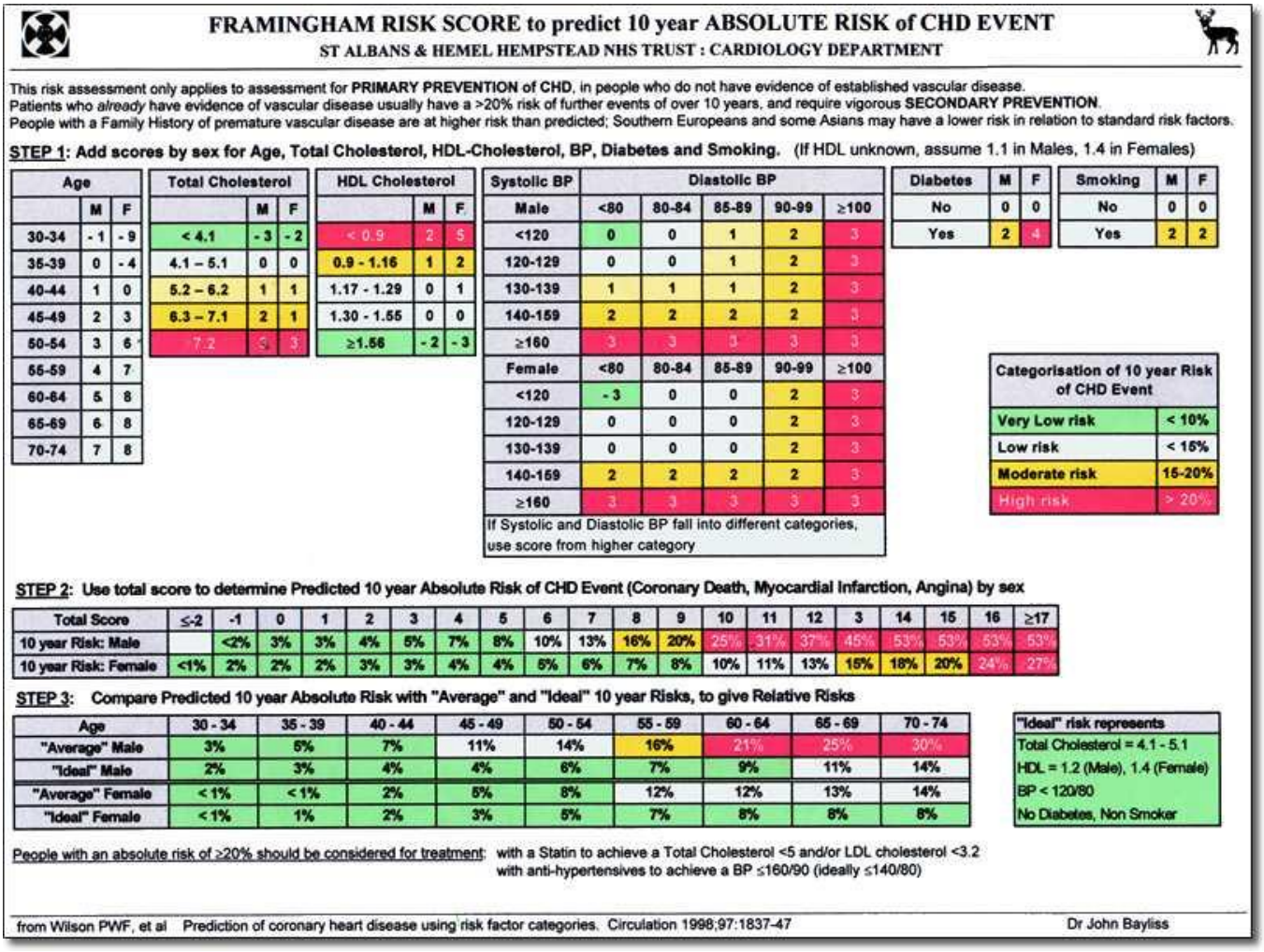
- Скорови системи Framingham Risk Score (FRS) и SCORE Risk Chart (Systematic COronary Risk Evaluation)

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 (фигура 3). 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% (фигура 4).



Фигура 3. Определява на ССР, SCORE Risk Chart



FRAMINGHAM RISK SCORE to predict 10 year ABSOLUTE RISK of CHD EVENT

ST ALBANS & HEMEL HEMPSTEAD NHS TRUST : CARDIOLOGY DEPARTMENT

This risk assessment only applies to assessment for **PRIMARY PREVENTION of CHD**, in people who do not have evidence of established vascular disease.
Patients who *already* have evidence of vascular disease usually have a >20% risk of further events of over 10 years, and require vigorous **SECONDARY PREVENTION**.
People with a Family History of premature vascular disease are at higher risk than predicted; Southern Europeans and some Asians may have a lower risk in relation to standard risk factors.

STEP 1: Add scores by sex for Age, Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, BP, Diabetes and Smoking. (If HDL unknown, assume 1.1 in Males, 1.4 in Females)

Age	M	F
30-34	-1	-9
35-39	0	-4
40-44	1	0
45-49	2	3
50-54	3	6
55-59	4	7
60-64	5	8
65-69	6	8
70-74	7	8

Total Cholesterol	M	F
< 4.1	-3	-2
4.1 – 5.1	0	0
5.2 – 6.2	1	1
6.3 – 7.1	2	1
7.2	3	3

HDL Cholesterol	M	F
< 0.9	2	5
0.9 - 1.16	1	2
1.17 - 1.29	0	1
1.30 - 1.55	0	0
≥1.56	-2	-3

Systolic BP	Diastolic BP				
Male	<80	80-84	85-89	90-99	≥100
<120	0	0	1	2	3
120-129	0	0	1	2	3
130-139	1	1	1	2	3
140-159	2	2	2	2	3
≥160	3	3	3	3	3
Female	<80	80-84	85-89	90-99	≥100
<120	-3	0	0	2	3
120-129	0	0	0	2	3
130-139	0	0	0	2	3
140-159	2	2	2	2	3
≥160	3	3	3	3	3

If Systolic and Diastolic BP fall into different categories, use score from higher category

Diabetes	M	F
No	0	0
Yes	2	4

Smoking	M	F
No	0	0
Yes	2	2

Categorisation of 10 year Risk of CHD Event	
Very Low risk	< 10%
Low risk	< 15%
Moderate risk	15-20%
High risk	> 20%

STEP 2: Use total score to determine Predicted 10 year Absolute Risk of CHD Event (Coronary Death, Myocardial Infarction, Angina) by sex

Total Score	≤-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	3	14	15	16	≥17
10 year Risk: Male		<2%	3%	3%	4%	5%	7%	8%	10%	13%	16%	20%	25%	31%	37%	45%	53%	53%	53%	53%
10 year Risk: Female	<1%	2%	2%	2%	3%	3%	4%	4%	5%	6%	7%	8%	10%	11%	13%	15%	18%	20%	24%	27%

STEP 3: Compare Predicted 10 year Absolute Risk with "Average" and "Ideal" 10 year Risks, to give Relative Risks

Age	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74
"Average" Male	3%	5%	7%	11%	14%	16%	21%	25%	30%
"Ideal" Male	2%	3%	4%	4%	6%	7%	9%	11%	14%
"Average" Female	< 1%	< 1%	2%	5%	8%	12%	12%	13%	14%
"Ideal" Female	< 1%	1%	2%	3%	5%	7%	8%	8%	8%

"Ideal" risk represents
Total Cholesterol = 4.1 - 5.1
HDL = 1.2 (Male), 1.4 (Female)
BP < 120/80
No Diabetes, Non Smoker

People with an absolute risk of ≥20% should be considered for treatment: with a Statin to achieve a Total Cholesterol <5 and/or LDL cholesterol <3.2
with anti-hypertensives to achieve a BP ≤160/90 (ideally ≤140/80)

from Wilson PWF, et al Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-47 Dr John Bayliss

Фигура 4. Определява на CCP, FRS

4.2.4.3. 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“.

4.2.4.4. Пробовземане

Анализите в клинична лаборатория на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ 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“ 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◦С 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“ и тези извън нея се извършиха от взета по едно и също време венозна кръв след 12 часово гладуване.

4.2.5. 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“.

4.2.6. 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“. Степента на тежест при хроничен панкреатит (ХП) е оценена спрямо Cambridge критериите за КТ/МРХПГ (степен от I до IV) от рентгенолог.

4.2.7. 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.

Таблица 6. Въпросник за качеството на живот, EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Интересуваме се от някои неща за Вас и Вашето здраве. Моля, отговорете на всички въпроси самостоятелно като заградите цифрата, която се отнася до Вас. Няма правилни или грешни отговори. Информацията, която ще ни предоставите ще остане строго поверителна.

Моля попълнете инициалите си: ⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋

Дата на раждане (ден, месец, година): ⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋

Днешна дата (ден, месец, година): 31 ⌊3⌋⌊1⌋ ⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋

		Въобще не	Малко	Доста	Много
1.	Имате ли някакви затруднения когато правите големи усилия, като носене на тежка пазарска чанта или куфар?	1	2	3	4
2.	Имате ли някакви затруднения когато предприемете дълга разходка?	1	2	3	4
3.	Имате ли някакви затруднения когато предприемете кратка разходка извън дома?	1	2	3	4
4.	Налага ли Ви се да стоите в леглото или в кресло през деня?	1	2	3	4
5.	Имате ли нужда от помощ за хранене, обличане, миене или при ходене до тоалетната?	1	2	3	4

През последната седмица:		Въобще не	Малко	Доста	Много
6.	Бяхте ли ограничени при извършване както на работата си, така и на други ежедневни дейности?	1	2	3	4
7.	Бяхте ли ограничени в заниманията си с Вашето				
8.	Имахте ли задух?	1	2	3	4
9.	Имахте ли болка?	1	2	3	4
10.	Нуждаехте ли се от почивка?	1	2	3	4
11.	Имахте ли проблеми със съня?	1	2	3	4
12.	Чувствахте ли се слаб/а?	1	2	3	4
13.	Липсваше ли Ви апетит?	1	2	3	4
14.	Имахте ли гадене?	1	2	3	4
15.	Повръщахте ли?	1	2	3	4
16.	Имахте ли запек?	1	2	3	4

Моля, преминете към следващата страница

През последната седмица:		**Въобще не**	**Малко**	**Доста**	**Много**
17.	Имахте ли диария?	1	2	3	4
18.	Бяхте ли уморен/а?	1	2	3	4
19.	Болка пречеше ли на дейностите Ви през деня?	1	2	3	4
20.	Имали ли сте затруднения при концентриране върху неща като четене на вестник или гледане на телевизия?	1	2	3	4
21.	Чувствувахте ли се напрегнат/а?	1	2	3	4
22.	Тревожехте ли се?	1	2	3	4
23.	Чувствувахте ли се раздразнителен/а?	1	2	3	4
24.	Чувствувахте ли се подтиснат/а?	1	2	3	4
25.	Имахте ли затруднения да помните нещата?	1	2	3	4
26.	Вашето физическо състояние или провежданото лечение пречеше ли на семейния Ви живот?	1	2	3	4
27.	Вашето физическо състояние или провежданото лечение пречеше ли на обществените Ви занимания?	1	2	3	4
28.	Вашето физическо състояние или провежданото лечение причиняваше ли Ви финансови трудности?	1	2	3	4

За да отговорите на следващите въпроси, моля заградете една от цифрите между 1 и 7, която се отнася до Вас

29. Как бихте степенували Вашето здраве като цяло през изминалата седмица?

1	2	3	4	5	6	7
Много лошо						Отлично

30. Как бихте степенували Вашето общо качество на живот през изминалата седмица?

1	2	3	4	5	6	7
Много лошо						Отлично

4.2.8. 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). Корелационния коефициент r може да приема стойности между 0 и -1 при обратна пропорционална връзка и между 0 и +1 при права. Оценка на силата на взаимовръзката между два признака чрез коефициента на корелация r е:

- Ако r <0,30- слаба корелация
- Ако r е между 0,30 и 0,50 - умерена корелация
- Ако r е между 0,50 и 0,70 - значителна корелация
- Ако r е между 0,70 и 0,90 - силна корелация
- Ако r >0,90 – много силна корелация.

5 РЕЗУЛТАТИ

5.1. 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 7: 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 7. Демографската характеристика и клинична картина

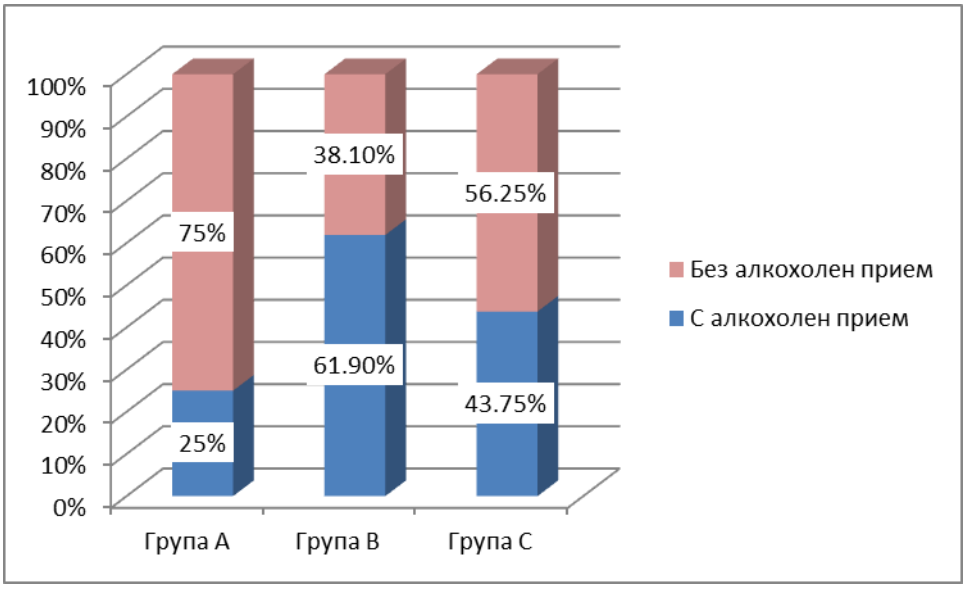
Алкохолната консумация като най-вероятен етиологичен фактор, се съобщава при 56,01% от пациентите с ХП. Най-честа причина за развитието на ОП е ЖКБ (60%). От таблицата става ясно, че най-често съобщаваният симптом от страна на пациентите по време на приемата ПЕЗТ е болка, следвана от консумативен синдром 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

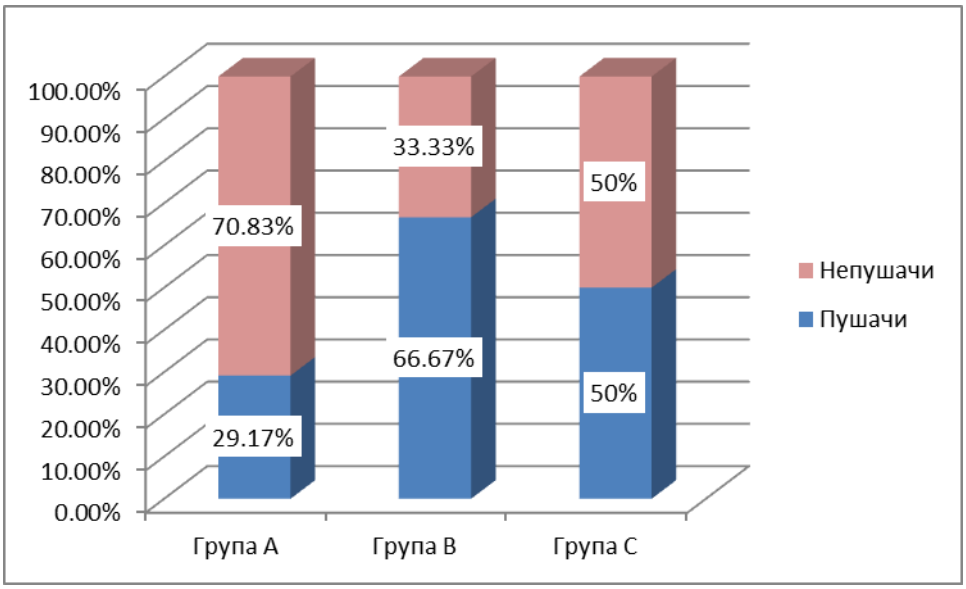
Използвайки M-ANNHEIM критериите, се оцени степента на тежест на ХП. Пациентите са разпределени в 3 групи по тежест на ХП, съответно 24 в група А- лек ХП, 42 в група В- умерено тежък и 16 в група С- напреднал ХП.

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

При пациентите с умерено тежък и напреднал ХП значимо по-често се съобщава за алкохолна консумация и тютюнопушене ($p=0,013$ и $p=0,013$), фигура 5, 6.

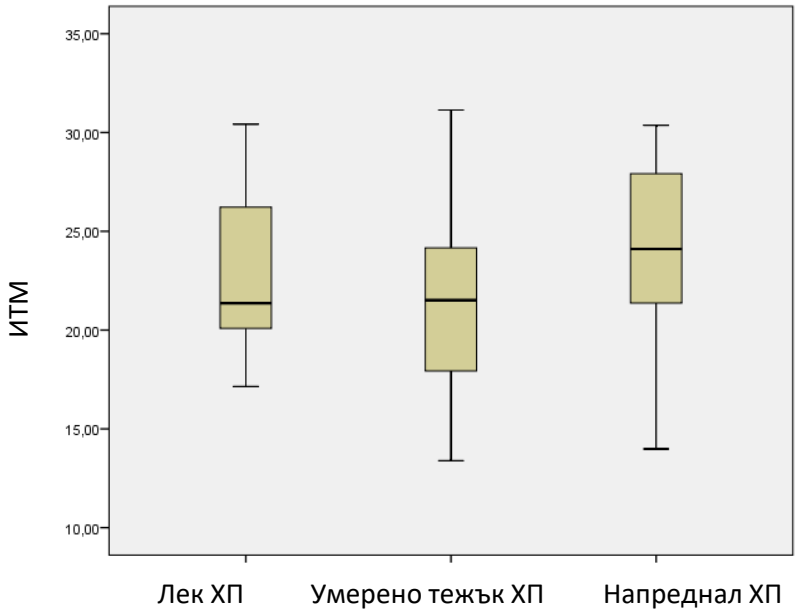


Фигура 5. Алкохолен прием спрямо степента на тежест на ХП



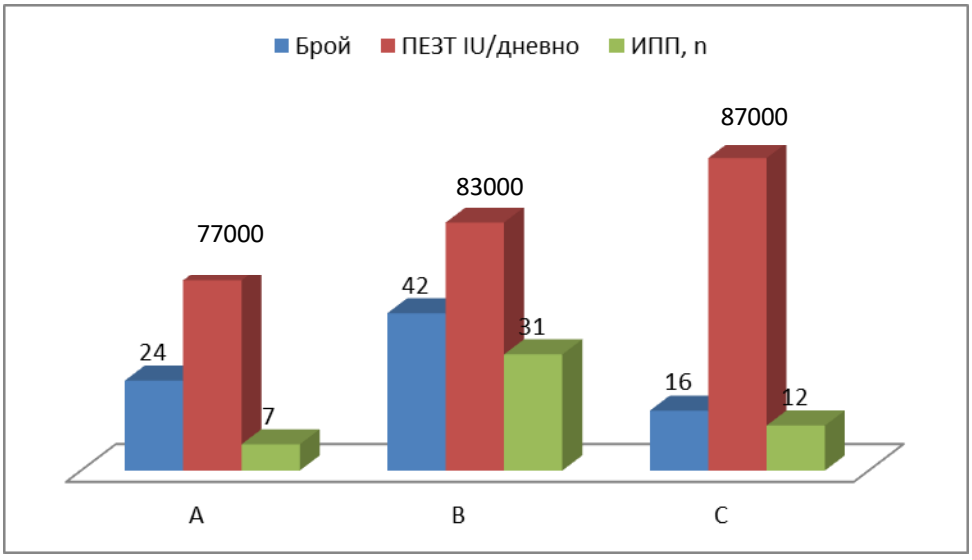
Фигура 6. Тютюнопушене- статус спрямо степента на тежест на ХП

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 7.



Фигура 7. Средни нива на ИТМ спрямо степента на тежест на ХП, представени чрез медиана и квартили

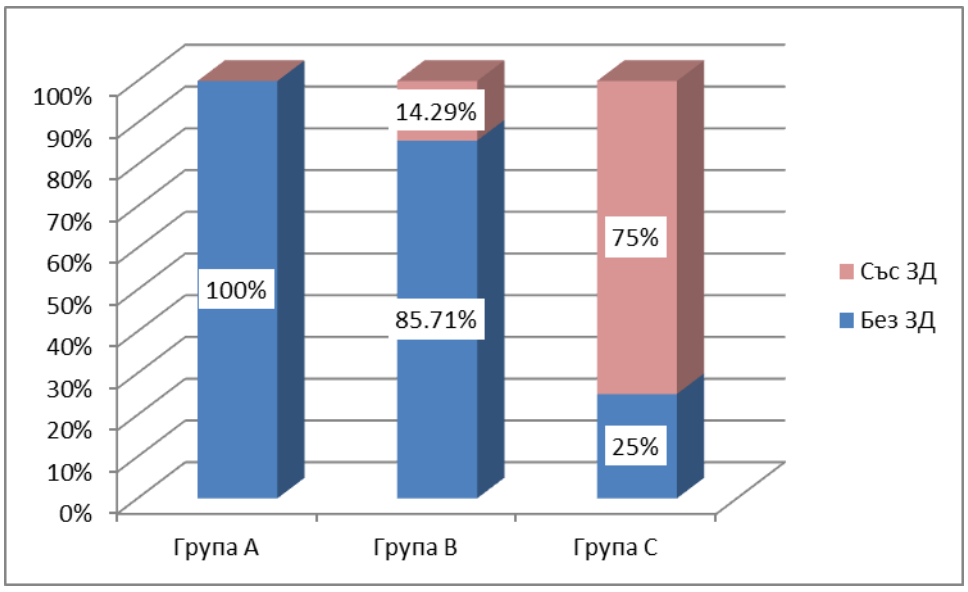
Разпределението на пациентите спрямо приеманата от тях средна дневна доза ПЕЗТ, както и броят пациенти от всяка група, които успоредно приемат ИПП, е представено на фигура 8.



Фигура 8. Брой пациенти, средна доза ПЕЗТ и прием на ИПП спрямо степента на тежест на ПЕЗТ

Вижда се, че 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.

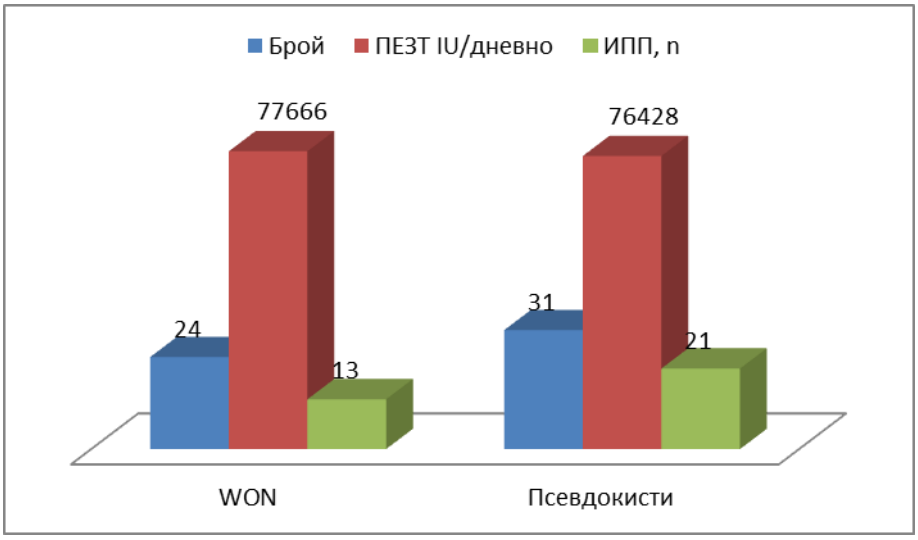
Демонстрира се, че с прогресиране на ХП (група В и С) настъпва и ендокринна дисфункция с развитие на ЗД, каквато липсва при всички пациенти с лек ХП (фигура 9).



Фигура 9. 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 (фигура 10). 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.



Фигура 10. Брой пациенти, средна доза ПЕЗТ и прием на ИПП при ОП

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 8 и 9:

Таблица 8. Стойности на преалбумин

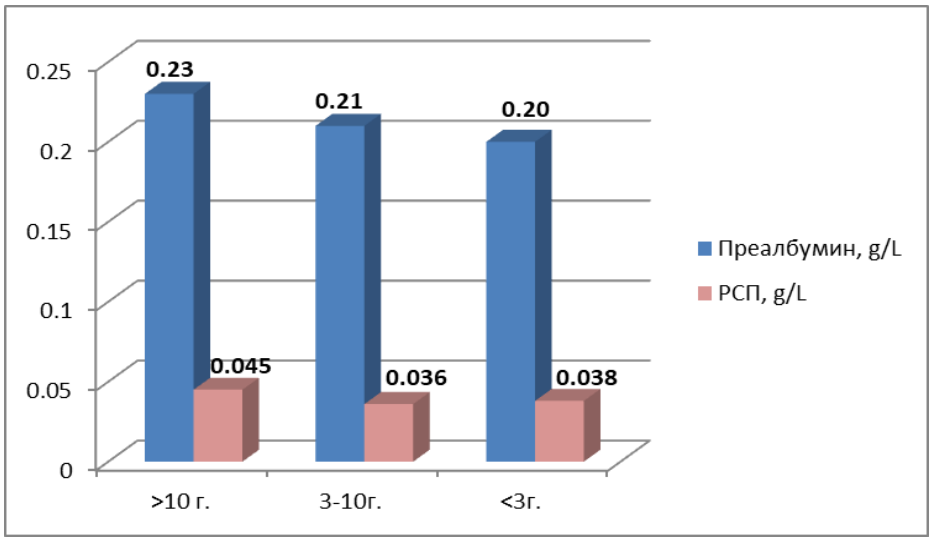
Преалбумин	**Mean g/L**	**SD**	**Std. Error**	**95% Confidence Interval for Mean**		**Min.**	**Max.**
				Lower Bound	**Upper Bound**		
Общо (n=142)	0,208	0,105	0,012	0,191	0,240	0,0245	0,574
ХП (n=82)	0,232	0,106	0,012	0,173	0,222	0,0342	0,574
ОП (n=30)	0,183	0,104	0,009	0,191	0,226	0,0245	0,427
ПТ, ПР (n=30)	0,166	0,105	0,008	0,190	0,224	0,0356	0,329

Таблица 9. Стойности на РСП

РСП	**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

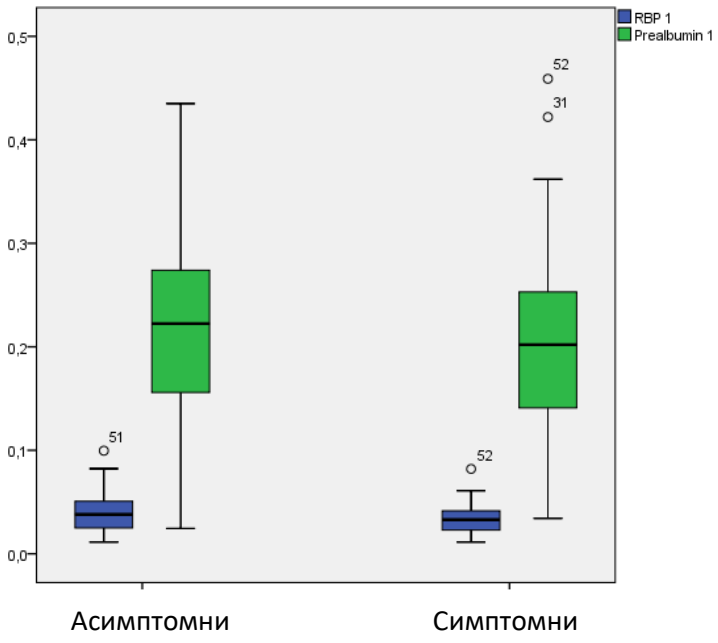
ОП (n=30)	0,037	0,019	0,004	0,02925	0,04542	0,0113	0,0823
ПТ, ПР (n=30)	0,031	0,013	0,003	0,02642	0,03637	0,0113	0,0575

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 11.

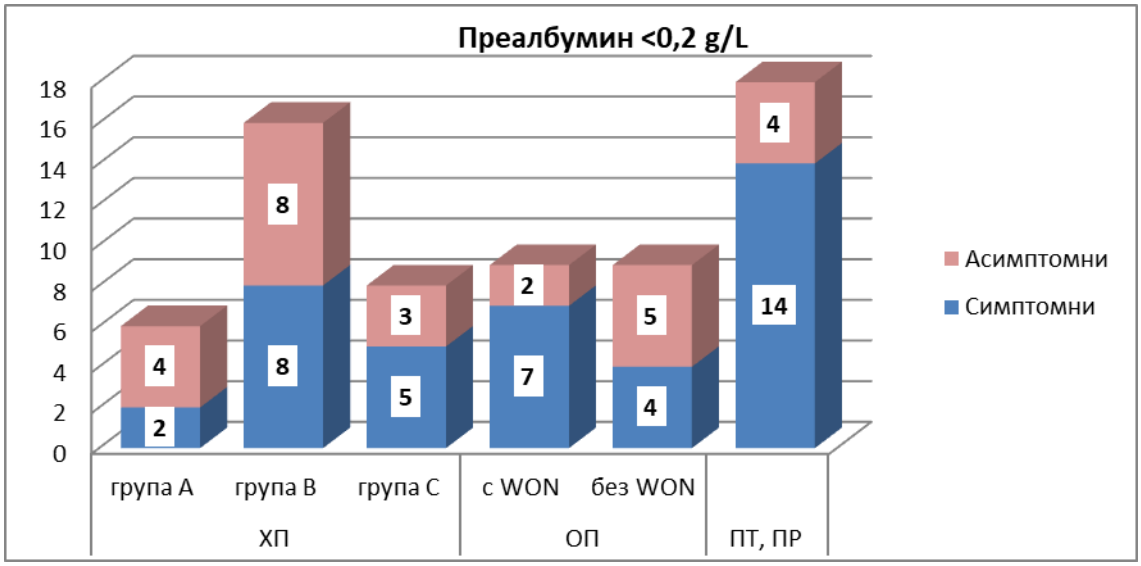


Фигура 11. Средни нива на преалбумин и РСП спрямо давността на панкреасното заболяване от момента на диагностицирането му

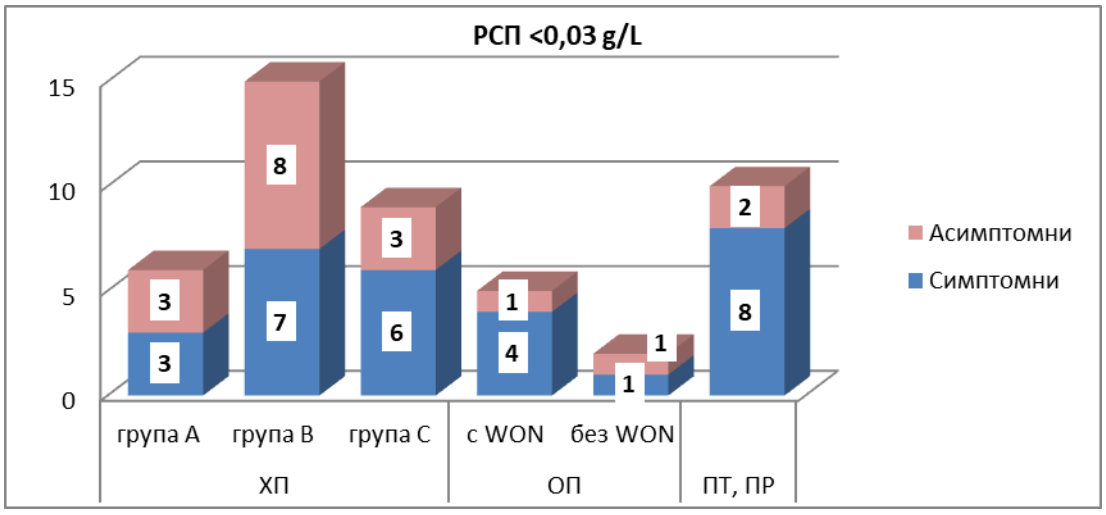
Протеинова малнутриция спрямо преалбумин се установява при 67 пациента (38 мъже и 29 жени, средна възраст 55,61±14,63г.), а РСП под долна референтна граница – при 47 пациента (24 мъже и 23 жени, средна възраст 55,98±14,63г.). Симптоматични с анамнестични данни за малабсорбция са 41 (61,19%) от пациентите 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 12, 13, 14, 15.



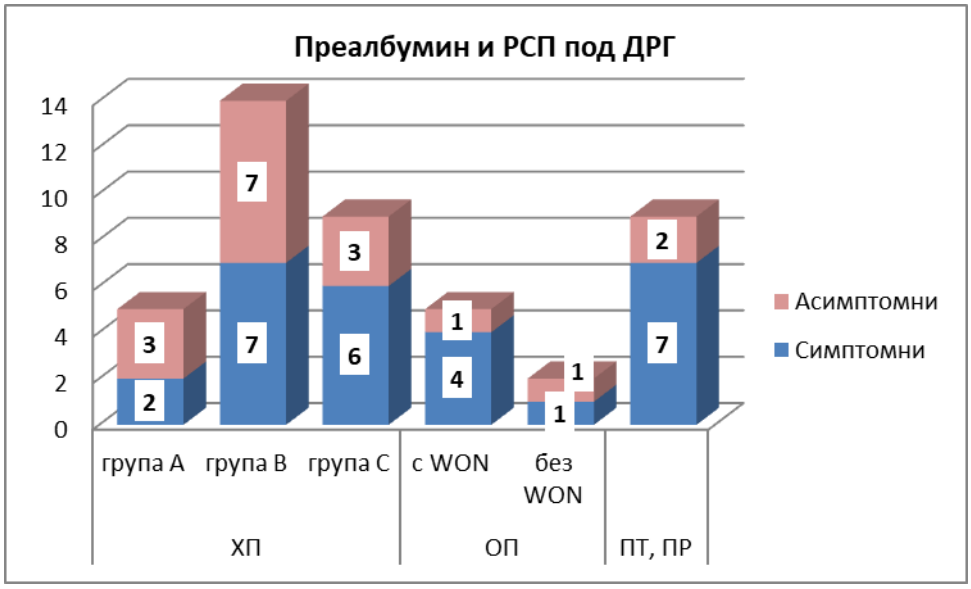
Фигура 12. Средни нива на преалбумин и РСП при пациентите с протеинова малнутриция спрямо клинична картина



Фигура 13. Честота на преалбумин под долна референтна граница спрямо диагноза.

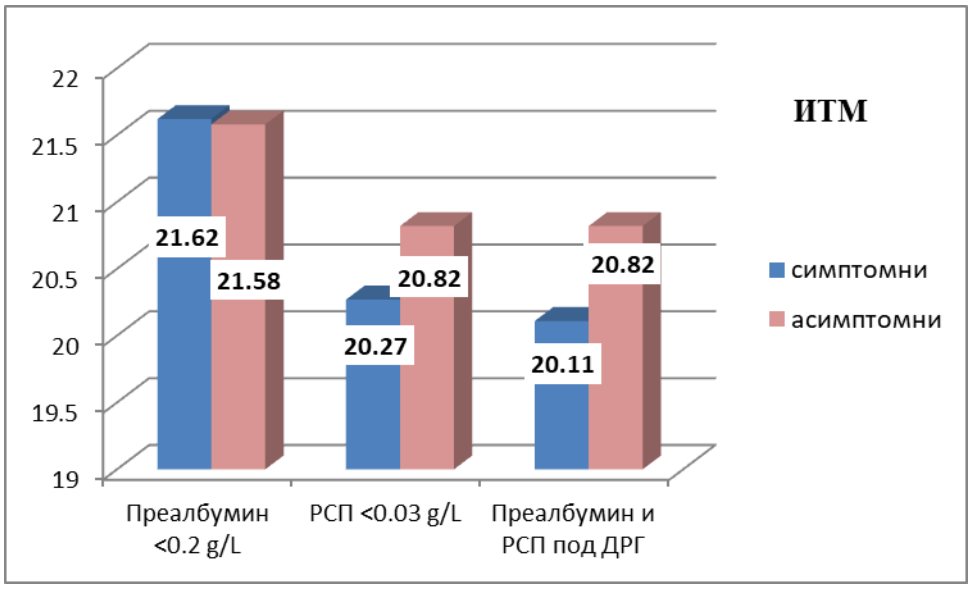


Фигура 14. Честота на РСП под долна референтна граница спрямо диагноза.



Фигура 15. 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 16 – запазва се в нормални граници въпреки нутритивния дефицит и не зависи значимо от клиничната картина.



Фигура 16. 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 10, p=0,04) и РСП (таблица 11, p=0,027). Въпреки това, средните стойности на нутритивните показатели при прием на ПЕЗТ са в референтни граници.

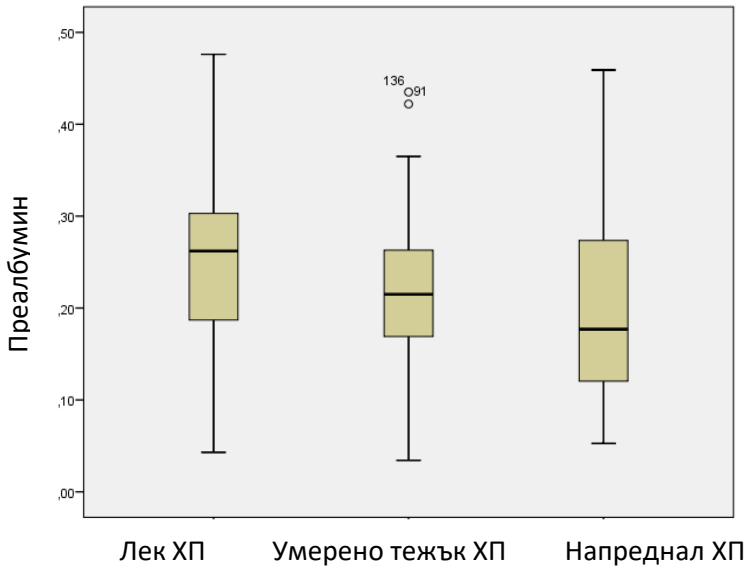
	Mean g/L	Std. Deviation	Std. Error	95% CI for Mean		Min.	Max.
				Lower Bound	Upper Bound		
Cambirdge I	0,269	0,0706	0,021	0,222	0,317	0,168	0,435
Cambirdge II	0,277	0,1487	0,033	0,207	0,346	0,043	0,574
Cambirdge III	0,238	0,0805	0,027	0,176	0,299	0,130	0,362
Cambirdge IV	0,200	0,0918	0,014	0,171	0,229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

Таблица 10. Стойности на преалбумин спрямо степента на морфологични промени при ХП

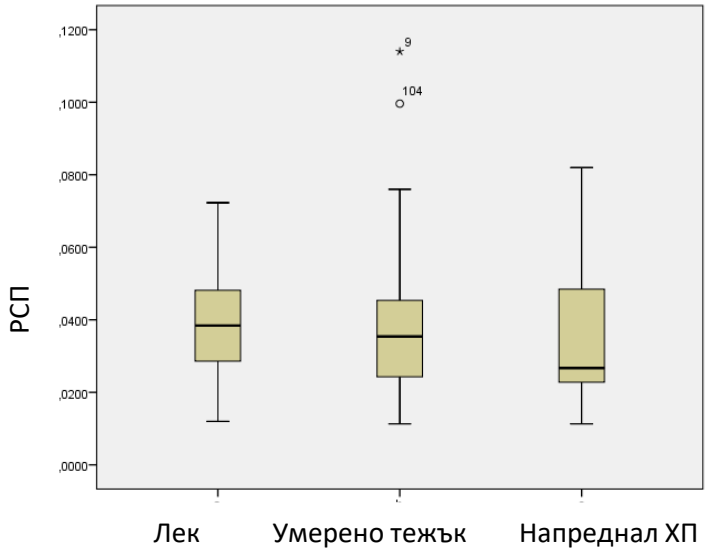
	Mean g/L	SD	Std. Error	95% CI for Mean	Min.	Max.
Cambirdge I	0,042	0.005	0.033	0.052	0.013	0.0272
Cambirdge II	0,045	0.007	0.031	0.061	0.026	0.0120
Cambirdge III	0,036	0.004	0.026	0.046	0.016	0.0210
Cambirdge IV	0,035	0.003	0.029	0.042	0.021	0.0113

Таблица 11. 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 17, 18). 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 17. Средни нива на преалбумин спрямо степента на тежест по M-ANNHEIM



Фигура 18. Средни нива на РСП спрямо степента на тежест по M-ANNHEIM

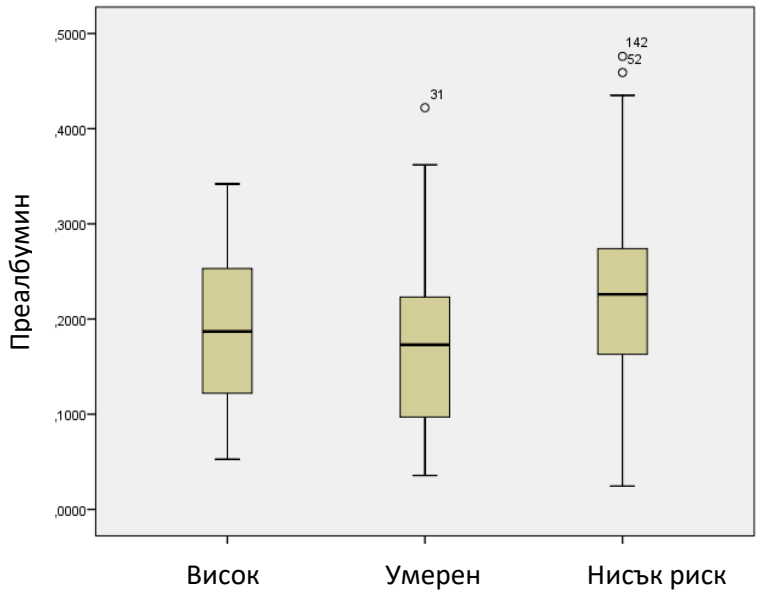
Подобно наблюдение направихме при пациентите с ОП с WON спрямо тези без WON. Нивата на преалбумин са съответно 0,171±0,104g/L и 0,194±0,106g/L и 0,033±0,02g/L и 0,043±0,02g/L за РСП на фона на ПЕЗТ, индициращо необходимостта от оптимизиране на ПЕЗТ в цялата група.

Допълнително се изследваха отношението на шансовете (odds ratio) и релативният риск (relative risk) за нутритивни дефицити общо и в отделните групи спрямо дозата ПЕЗТ. Установи се в общата група, че при прием на по-ниска доза ПЕЗТ спрямо по-високата релативният риск и съответно шансът да се развие дефицит на преалбумин са 1,43 (95% CI, 1,00-2,04) и 2,24 (95% CI, 0,99-5,06). Подобно наблюдение направихме и при пацитентите с лек ХП - тези от тях, 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). При аналогично изследване на РСП намерените релативен риск и отношение на шансовете за всички пациенти са 1,15 (95% CI, 0,71-1,84) и 1,28 (95% CI, 0,53-3,09). 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). В частност за пациентите с WON установяваме релативен риск за протеинова малнутриция в 1,313 (95% CI, 0,72-2,40), а съответното им отношение на шансовете - 2,25 (95% CI, 0,33-15,33). 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 (таблица 12, фигура 19), p=0,04.

	Mean g/L	Std. Dev.	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min.	Max.
				Lower Bound	Upper Bound		
Висок риск	0,189	0,079	0,013	0,162	0,215	0,053	0,342
Умерен риск	0,179	0,104	0,025	0,127	0,230	0,036	0,422
Нисък риск	0,232	0,113	0,013	0,206	0,257	0,025	0,574

Таблица 12. Стойности на преалбумин спрямо малнутритивния риск MUST

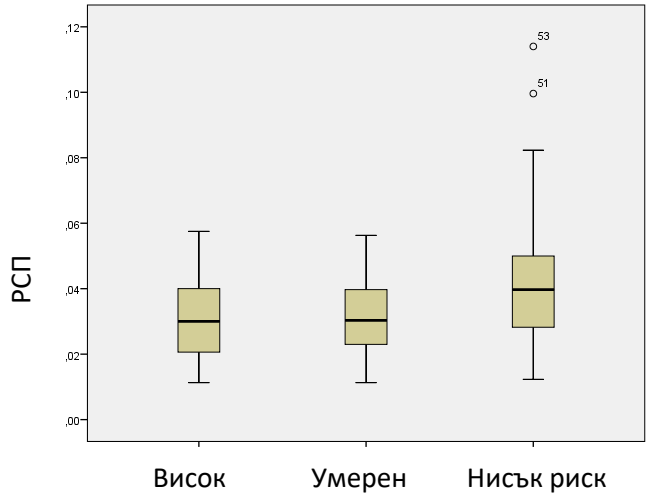


Фигура 19. Средни нива на преалбумин спрямо малнутритивния риск MUST

Подобна зависимост съществува и между нивата на РСП при пациентите с висок и умерен спрямо тези с нисък малнутритивен риск (таблица 13, фигура 20), p=0,009.

	Mean g/L	Std. Deviation	95% lower limit	95% upper limit	Std. Error	Min.	Max.
Висок риск	0,0309	0,0138	0,0261	0,0357	0,0024	0,0113	0,0575
Умерен риск	0,0302	0,0127	0,0237	0,0368	0,0031	0,0113	0,0563
Нисък риск	0,0425	0,0208	0,0374	0,0477	0,0026	0,0123	0,1140

Таблица 13. Стойности на РСП спрямо малнутритивния риск MUST



Фигура 20.Стойности на РСП спрямо малнутритивния риск MUST

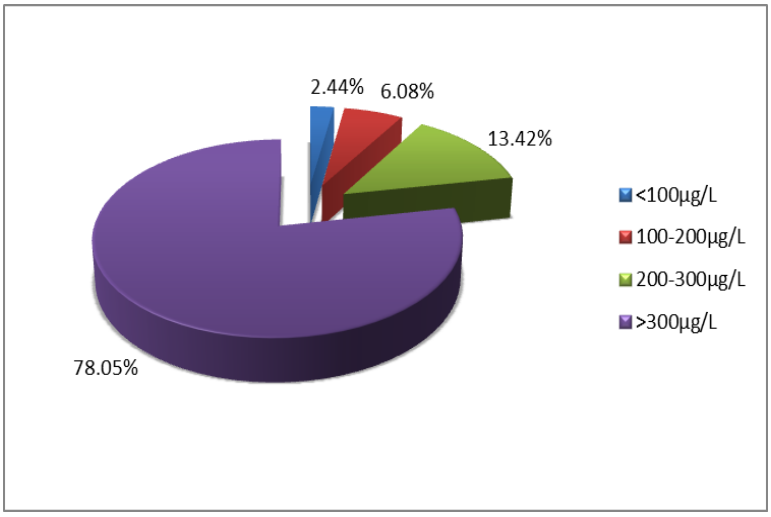
Изследваната взаимовръзка на нивата на маркерите за протеинова малнутриция и ЗД не показа статистическа значимост в групите спрямо диагноза като за пациентите с ХП и ОП нивата на РСП са незначимо по-високи при липса на ЗД (0,039±0,019g/L срещу 0,036±0,023g/L и 0.038±0.026g/L срещу 0.028±0.027g/L), а 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-рецидивиращ панкреатит, обективизираните псевдокисти или WON при пациентите с ХП и ОП, включително и при осъществени дренажни процедури при тях. При пациентите с ПТ с диагнозастициран 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).

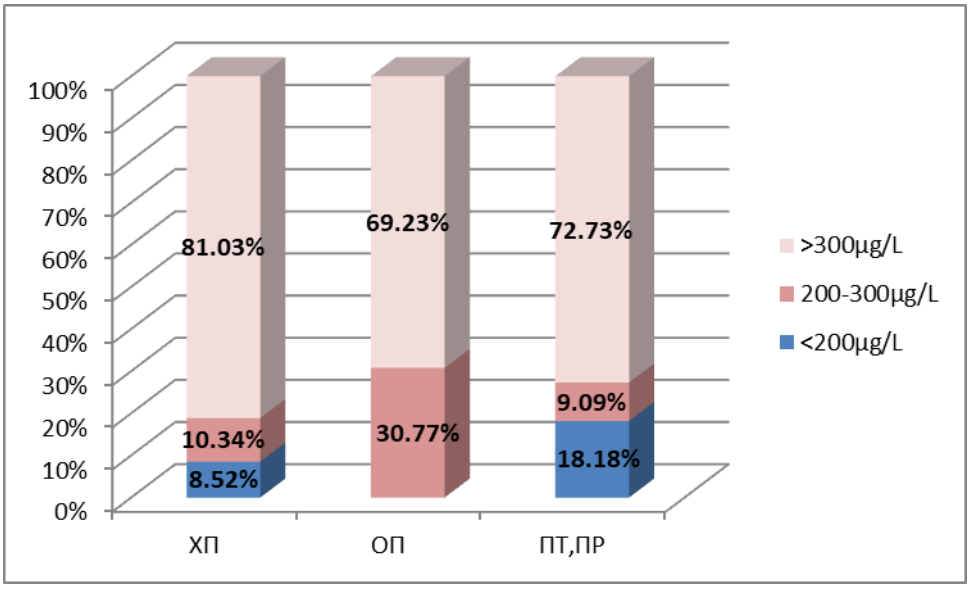
Мастноразтворими витамини

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 (фигура 21). Недостатъчност на витамин А установихме в 11 пациента като на фигура 22 е представено разпределението спрямо диагнозата:

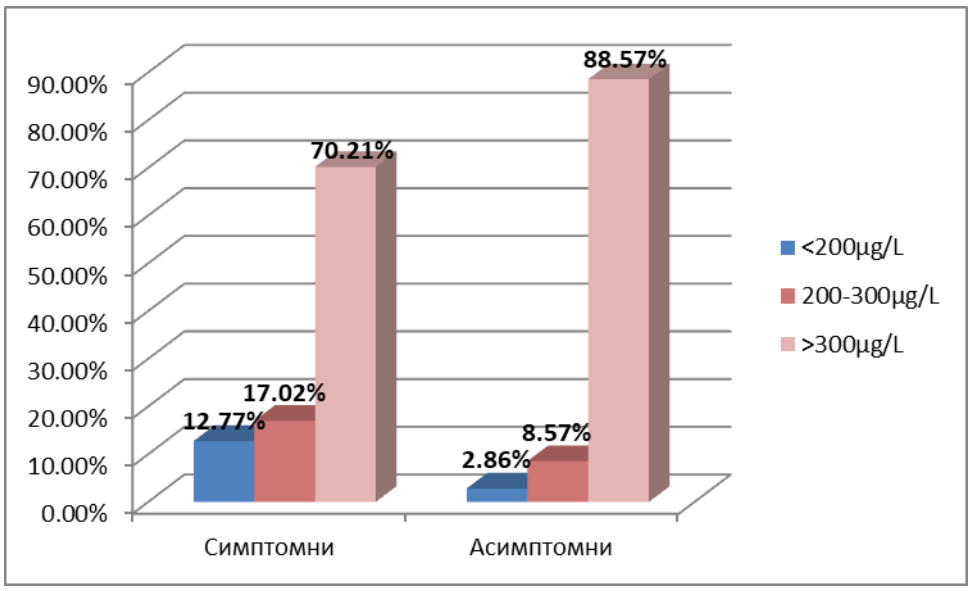


Фигура 21. Статус на витамин А - разпределение.



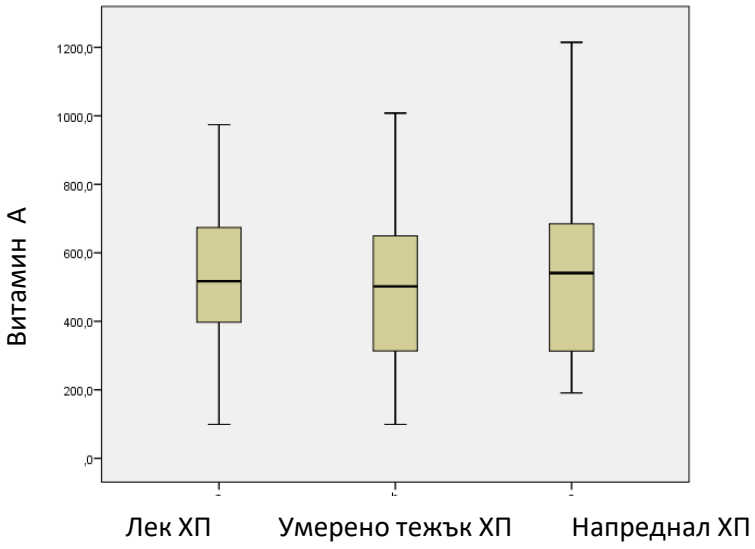
Фигура 22. Статус на витамин А спрямо отделните диагнози

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 като 10 от тях получаваха <75000 IU липаза на основно хранене дневно. 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%), фиг. 23. Наблюдават се значимо по-високи нива витамин А при асимптомните пациенти в общата група (p=0,03), но не и при тези с ХП.



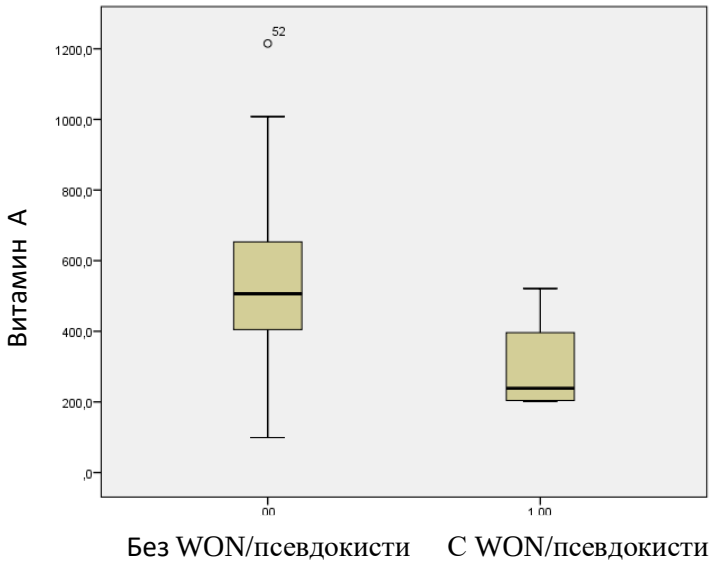
Фигура 23. Разпределение на средните нива на витамин А спрямо клиничната картина

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), фигура 24.



Фигура 24. Средни нива на витамин А спрямо степента на тежест на ХП

Установиха се значимо по-ниски нива на витамин А между пациенти с ХП и ОП с WON и/ или псевдокисти и тези без (p=0,025), фигура 25.



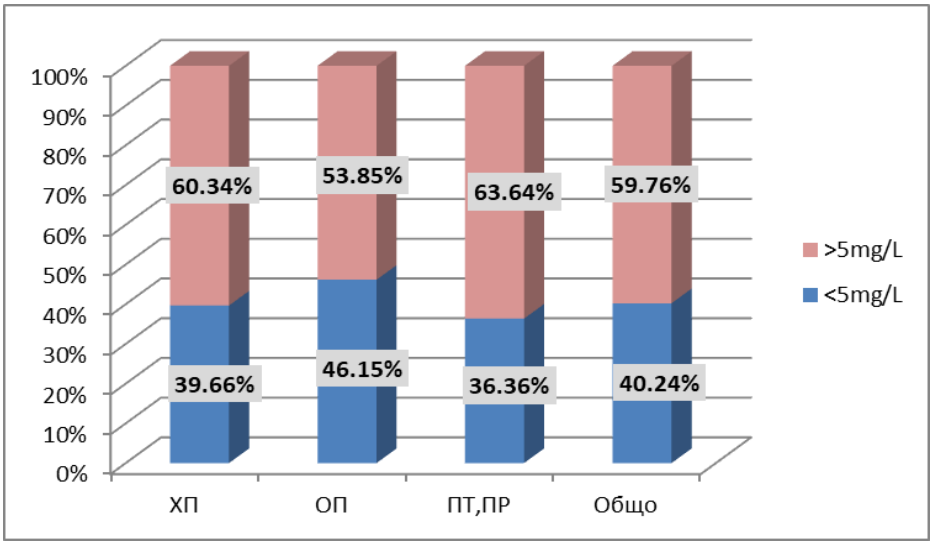
Фигура 25. Средни нива на витамин А спрямо установени WON/псевдокисти

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 14. 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

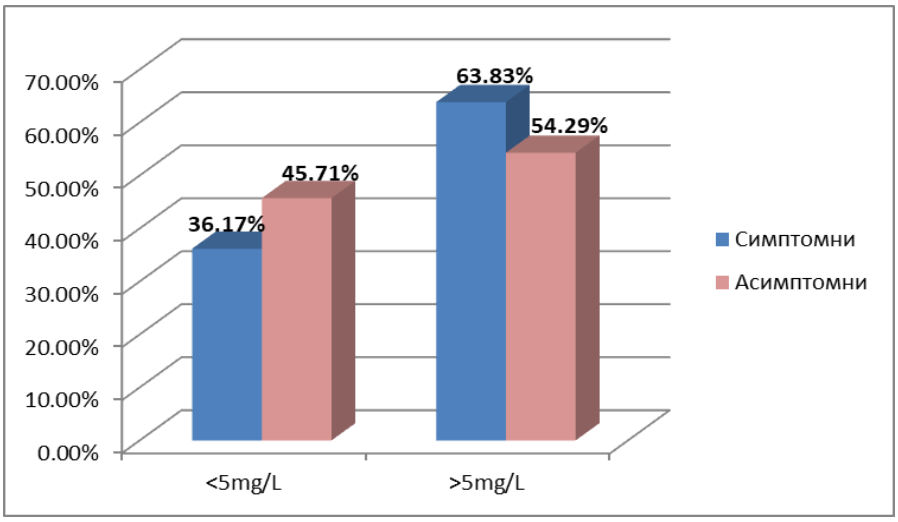
Таблица 14. Стойности на витамин А спрямо малнутритивния риск MUST

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 26. 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).



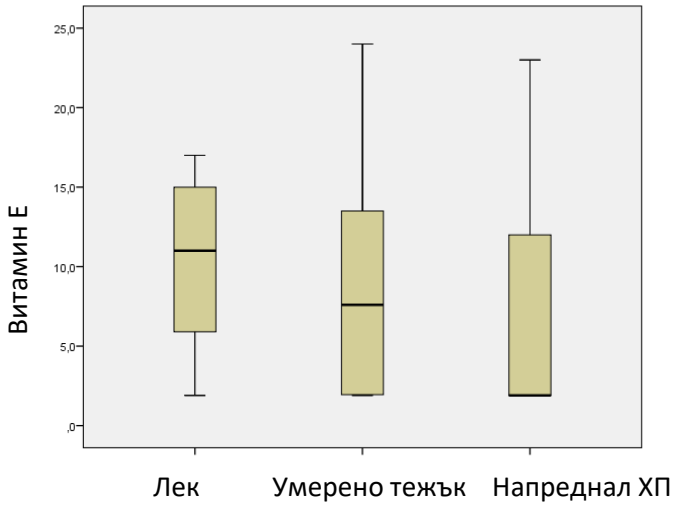
Фигура 26. Разпределение на витамин Е спрямо отделните диагнози

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, фиг 27 .

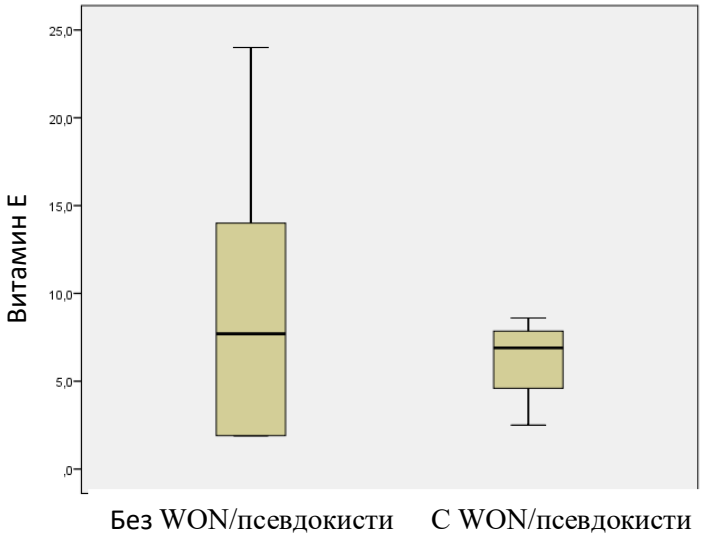


Фигура 27. Разпределение на витамин Е спрямо клинична картина

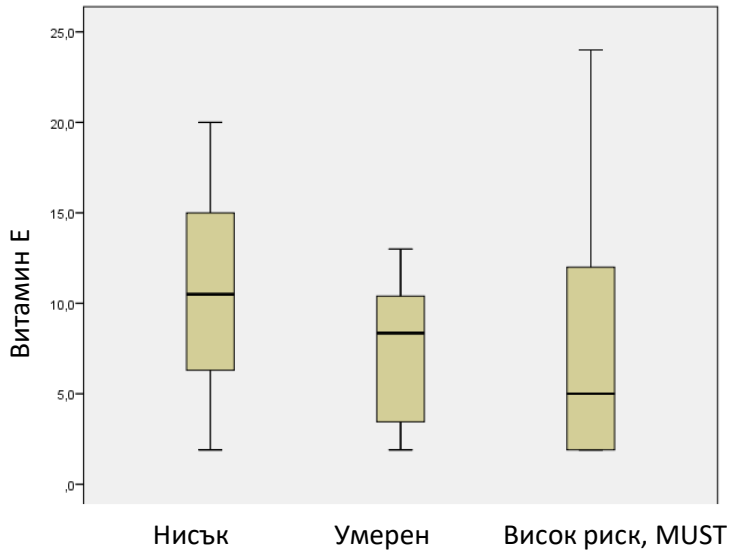
Не се установи значима разлика в нивата на витамин Е спрямо степента на тежест на ХП на фона на приемана ПЕЗТ (p=0,56), наличието на WON/ псевдокисти при ХП и ОП (p=0,12), както и спрямо степента на риска за малнутриция за всички групи по диагноза и ИТМ (p=0,18, p=0,25), фигури 28, 29, 30.



Фигура 28. Средни нива на витамин Е спрямо степента на тежест на ХП



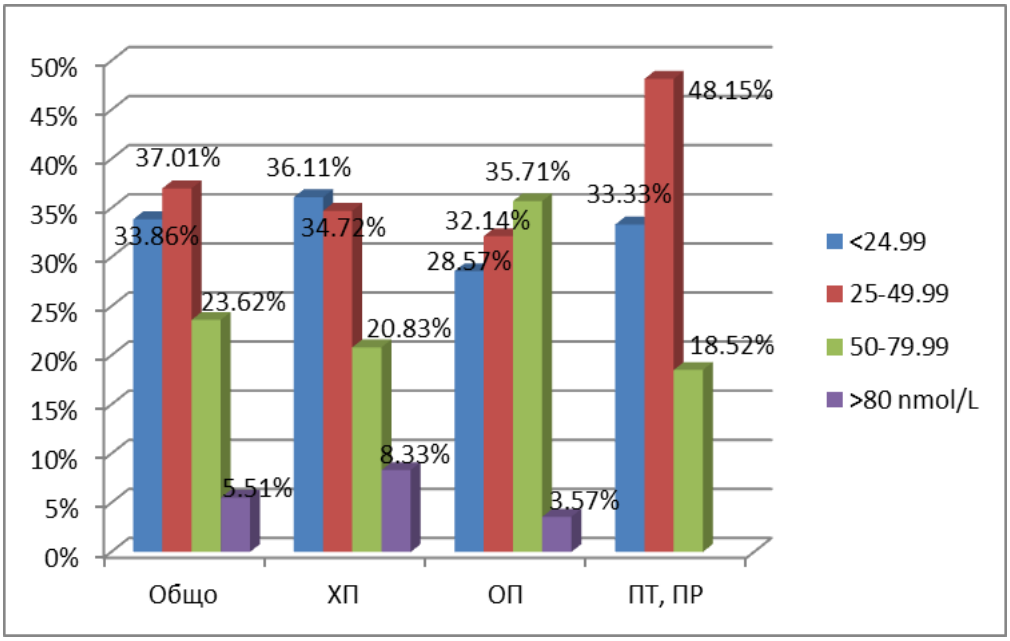
Фигура 29. Средни нива на витамин Е спрямо установени WON/псевдокисти



Фигура 30. Средни нива на витамин Е спрямо малнутритивния риск MUST

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 31.



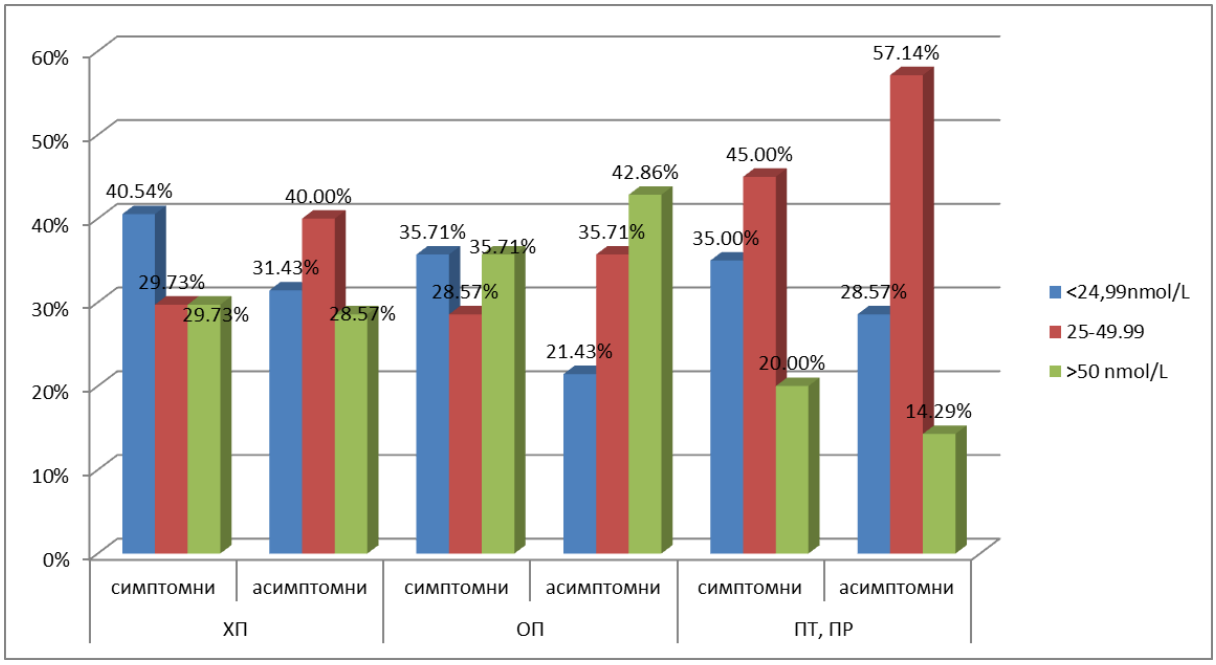
Фигура 31. Статус на витамин Д спрямо отделната диагноза

От изследваните взаимовръзки със съобщените клинични симптоми липсва статистически значима разлика в стойностите на витамин Д при всяка една от групите пациенти по диагноза, p>0,05, таблица 15.

Mean±SD nmol/L	Редукция т.т.				Суспектна стеаторея			
	Да		Не		Да		Не	
ХП	N=27	37.91±27.95	N=45	39.74±25.11	N=22	36.57±27.41	N=50	40.15±25.62
ОП	N=12	35.20±19.52	N=15	49.04±21.22	N=5	41.03±25.32	N=22	43.31±20.91
ПТ, ПР	N=18	35.1±19.01	N=9	37.33±19.92	N=11	36.43±24.82	N=16	35.44±14.56

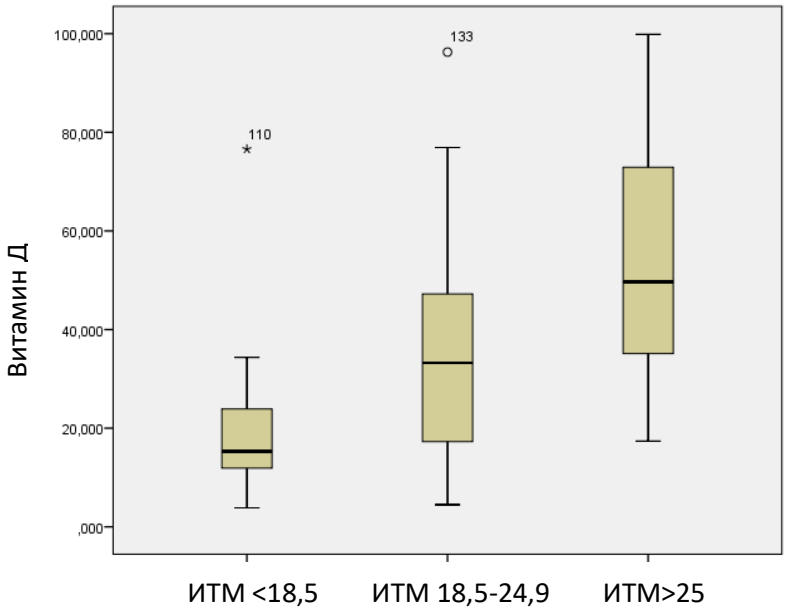
Таблица 15. Средни нива на витамин Д спрямо клиничната картина по диагнози

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. Разпределението на асимптомните и симптомни пациенти спрямо нивата на витамин Д са представени на фиг 32. 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.



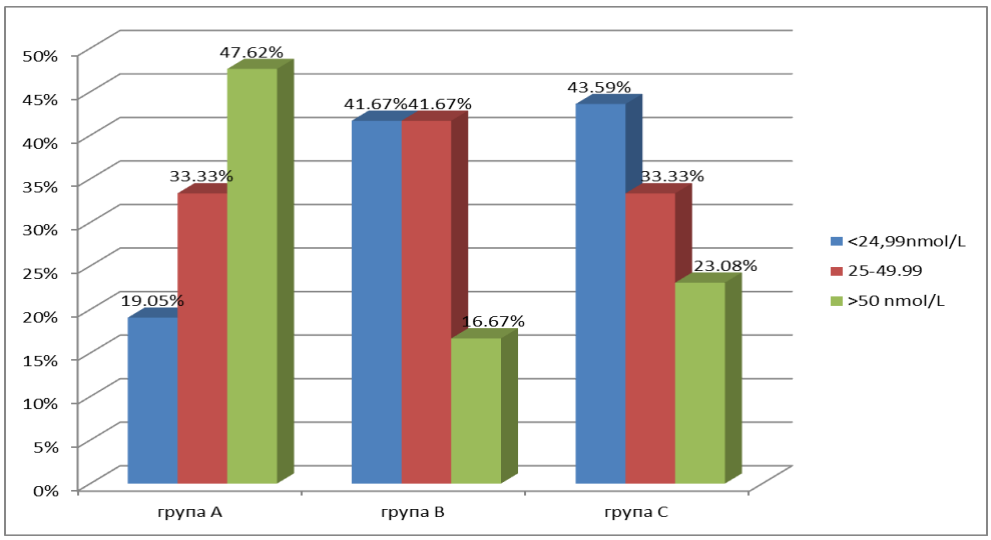
Фигура 32. Статус на витамин Д спрямо клинична картина по диагнози

Наблюдават се значимо по-високи стойности на витамин Д с повишаване на ИТМ (r=0,38, p=0,001), фигура 33.



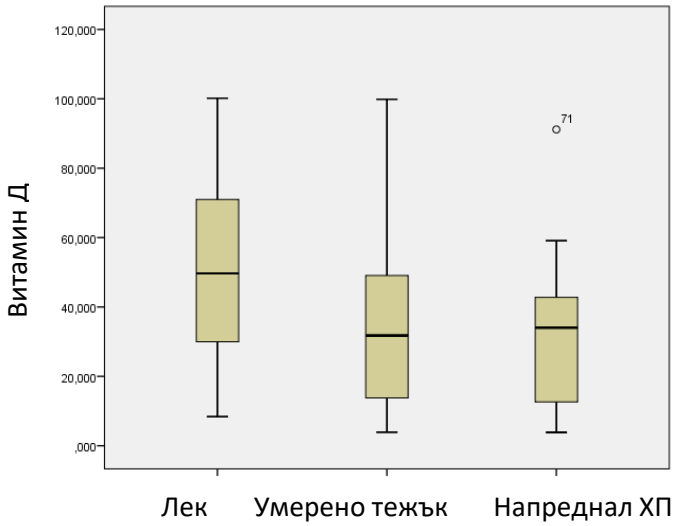
Фигура 33. Средни нива витамин Д спрямо ИТМ

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 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), фигура 34.



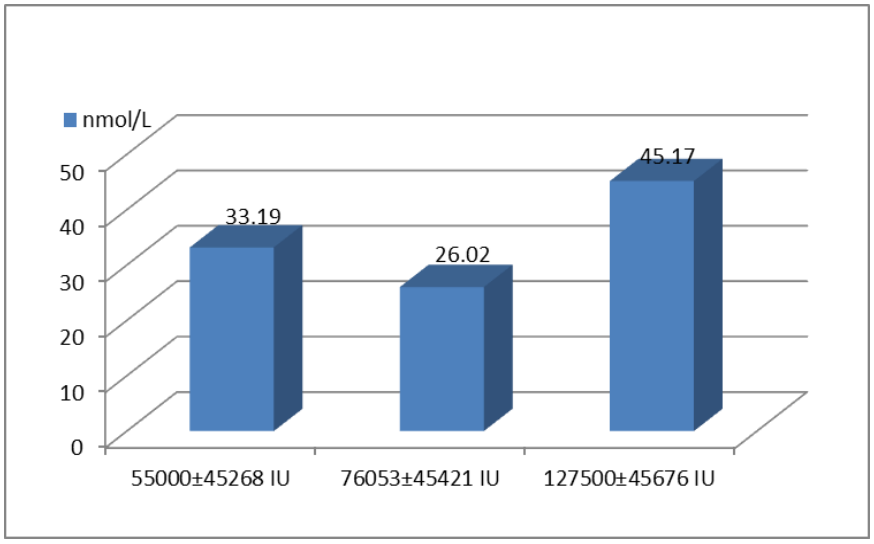
Фигура 34. Статус на витамин Д- разпределение спрямо степента на тежест на ХП

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 (фигура 35).



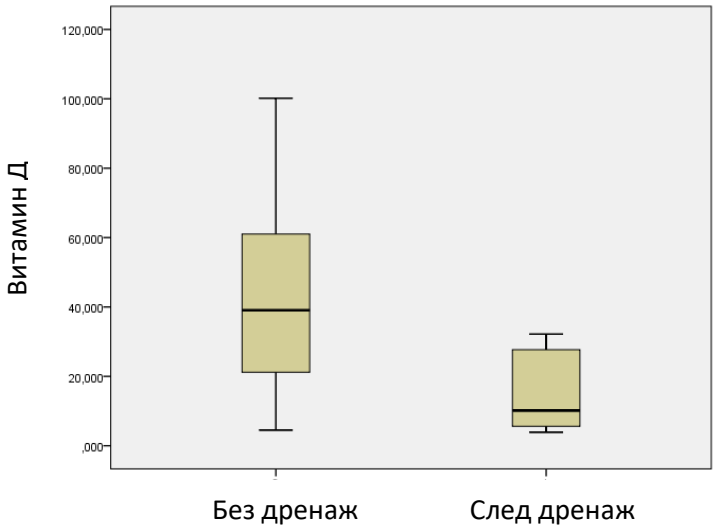
Фигура 35. Средни нива на витамин Д спрямо степента на тежест на ХП

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, фиг.36).



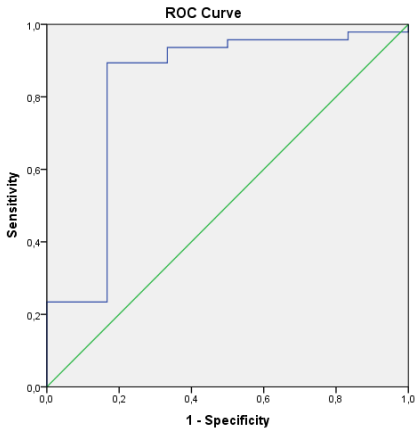
Фигура 36. Средни нива на витамин Д спрямо приема на ПЕЗТ в зависимост от степента на тежест на ХП

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), фиг 37.



Фигура 37. Средни нива на витамин Д при пациенти с умерено тежък и напреднал ХП в зависимост от проведен дренаж

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).



Фигура. 37а ROC анализ- витамин Д с панкреасналитиаза

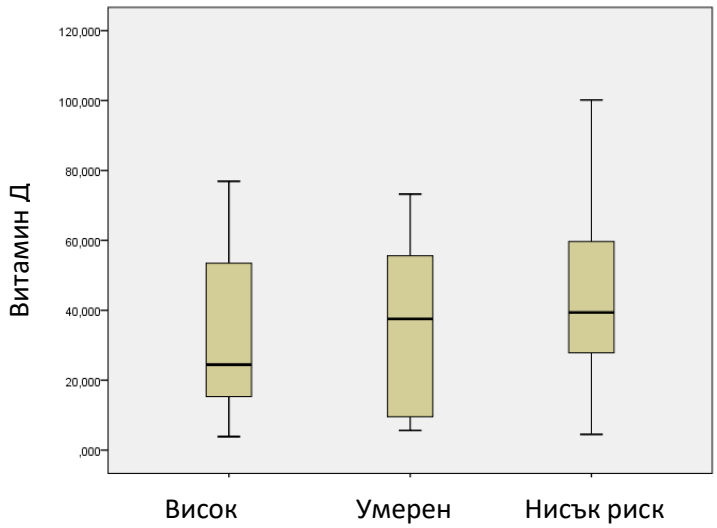
Нивата на витамин Д (40,59±25,79nmol/L, от 9,671 до 76,60nmol/L) при 13 от изследваните пациенти с ОП и WON спрямо останалите 15 пациента с ОП без WON

(49,30±23,14nmol/L, от 16,80 до 109,16nmol/L) се установиха статистически незначително по- ниски (p=0,36) на фона на средна дневна доза ПЕЗТ на основните хранения съответно 73333±45134 IU и 56000±40985 IU.

В частност за пациентите с WON установяваме релативен риск за едновременен дефицит недостатъчност на витамин Д (<25nmol/L), витамин А (<300µg/L) и витамин Е (<5mg/L) в 1,20 (95% CI, 0,69-2,10), а съответното им отношение на шансовете (odds ratio) е 2,40 (95% CI, 0,17-34,93).

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), фиг 38. Подобна взаимовръзка се наблюдава и при ХП (p=0,03).



Фигура 38. 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 16. 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 16. Корелации между нутритивни показатели, ИТМ

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);

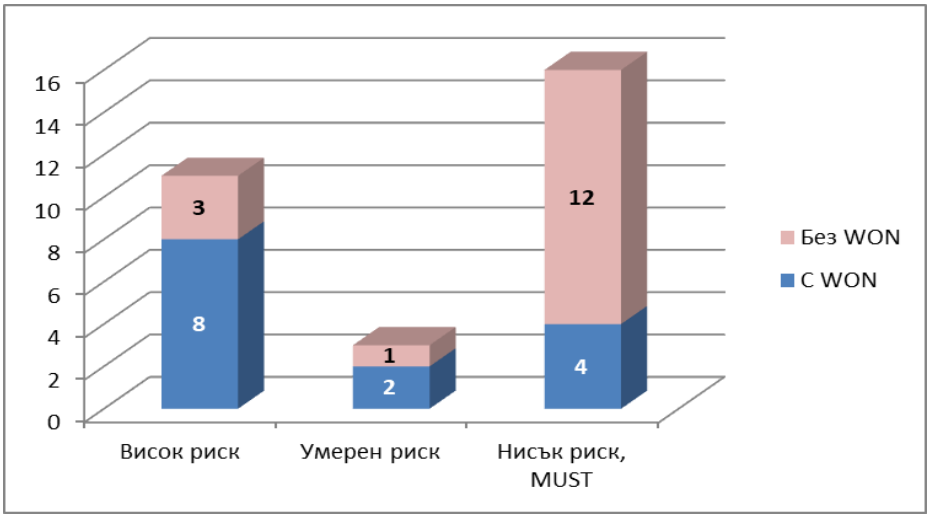
витамин А и албумин (r=0.53, p=0.000). За разлика от общата група, при пациентите с ХП витамин Е корелира с албумин (r=0.34, p= 0.009).

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).

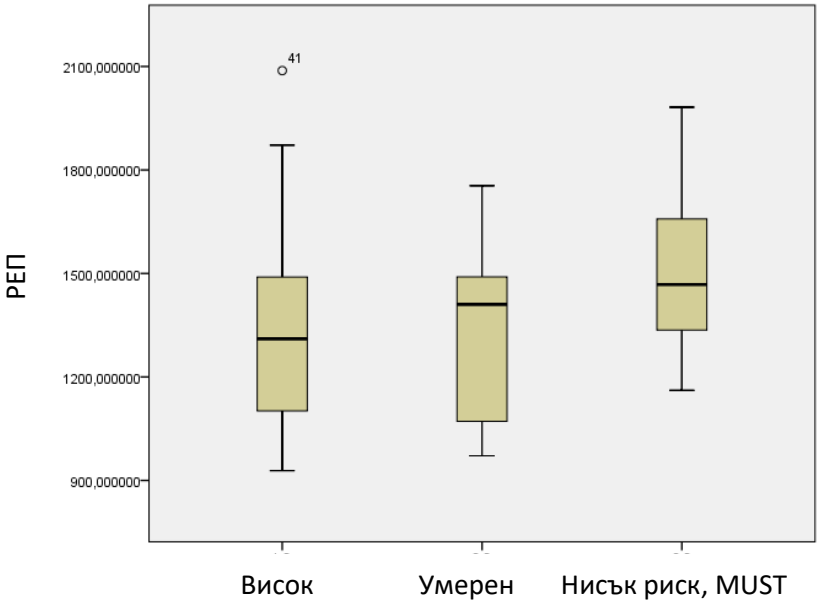
MUST

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), фигура 39.



Фигура 39. Честота на малнутритивния риск (MUST) спрямо наличието на WON

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 (фиг 40).



Фигура 40. 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 (таблица 17) . 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.

	Преалбумин	РСП	Вит. А	Вит. Е	Вит. Д	Магнезий	ИТМ
АИП	0.25	0.05	690.67	8.57*	51.60	1.86	19.92*
ХП с друга генеза	0.28	0.04	671.50	14.50*	43.60	0.83	24.49*

Таблица 17. Средни нива на нутритивни параметри и ИТМ при пациенти с АИП и ХП с друга генеза. *:p<0,05.

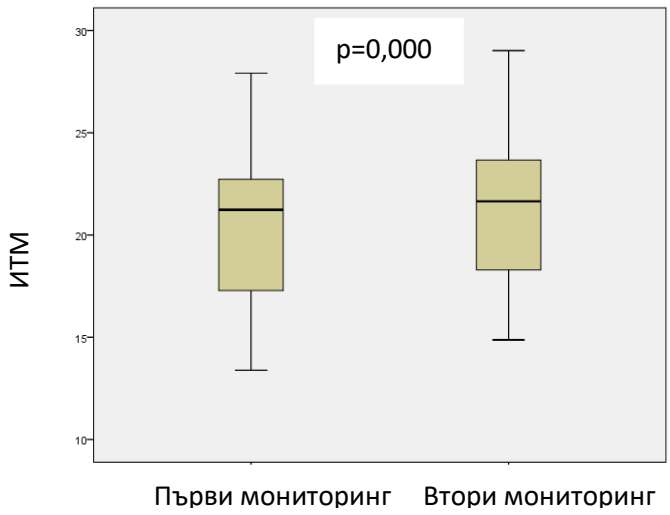
Кистична фиброза

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.

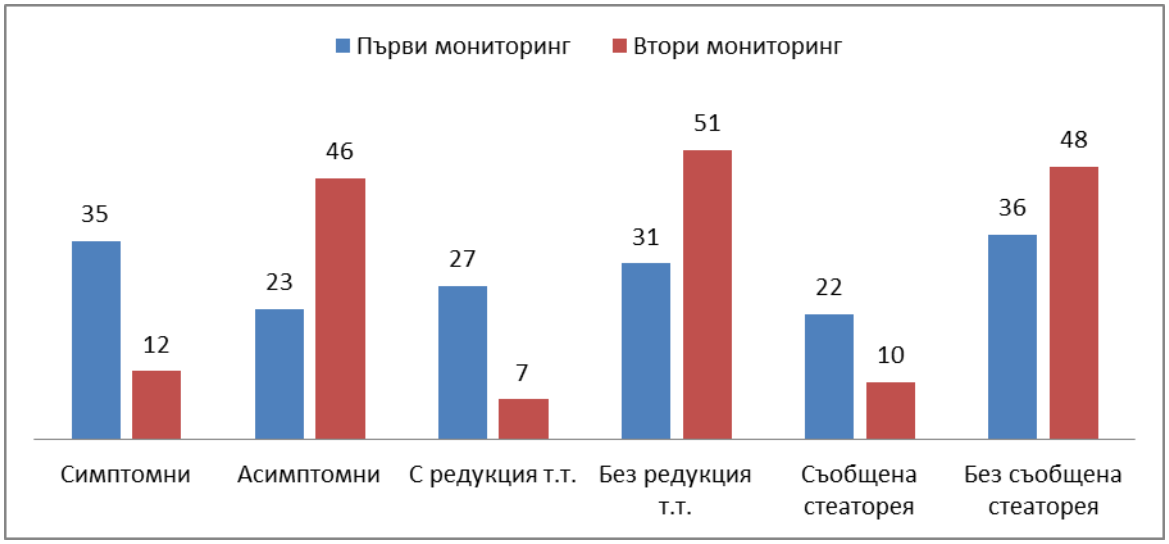
ПОВТОРНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ЕФЕКТ

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. Дозата ПЕЗТ е увеличена от 79868±44702 IU липаза дневно на основните хранения при първоначалното проследяване на 101442±46794 IU при повторното. Демонстрирахме подобряване на общото състояние и клинична картина със значимо повишаване на ИТМ, фигура 41.



Фигура 41. 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), фиг 42. 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 42. Честота на съобщаваната симптоматика при първия и втори мониторинг

На таблица 18 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 18. Промени в стойностите на нутритивните параметри при второто проследяване

Допълнително разгледахме промяната в показателите спрямо диагнозата, таблица 19, 20, 21.

Промяната в стойностите на променливите при ХП	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		p-value
				Lower	Upper	
Витамин А	-66,8421	139,4343	31,9884	-134,0473	,3631	0,05
Витамин Е	-5,8632	7,3912	1,6957	-9,4256	-2,3007	0,003
Витамин Д	-7,1223	15,6571	3,0132	-13,3160	-,9286	0,026
Преалбумин	-,0286	,0904	,015	-,0596	,0025	NS
РСП	-,0025	,0164	,0028	-,0081	,0032	NS
Хемоглобин	-3,0000	15,0962	2,4173	-7,8936	1,8936	NS
ИТМ	-,8940	,8733	,2334	-1,3983	-,3898	0,002

Таблица19. Промяна в нутритивните показатели при повторното проследяване при ХП. Т-тест върху нормално разпределените променливи

Промяната в стойностите на променливите при ОП	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		p-value
				Lower	Upper	
Витамин А	-208,50	82,81	41,41	-340,27	-76,73	,015
Витамин Е	-4,00	3,81	1,70	-8,73	,73	NS
Витамин Д	-7,09	23,34	7,38	-23,78	9,61	NS
Преалбумин	-,10	,11	,03	-,17	-,02	,024

Хемоглобин	-10,58	16,85	4,860	-21,29	,12	NS
ИТМ	-,29	,97	,43	-1,50	,92	NS

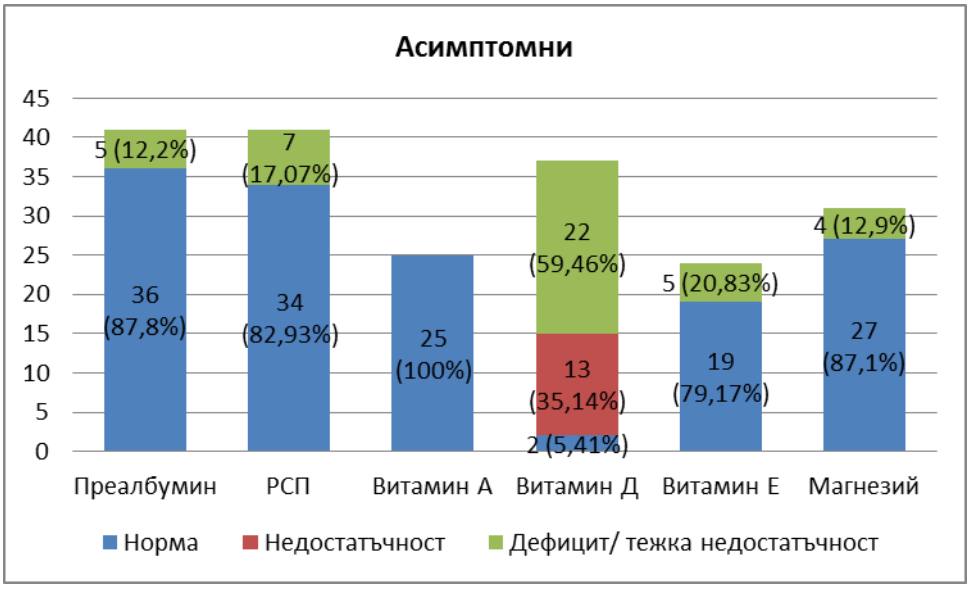
Таблица 20. Промяна в нутритивните показатели при повторното проследяване при ОП. Т-тест върху нормално разпределените променливи

Промяната в стойностите на променливите при ПТ, ПР	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		p-value
				Lower	Upper	
Витамин А	-96,0000	137,4118	68,7059	-314,6528	122,6528	NS
Витамин Е	-5,8632	7,3912	1,6957	-9,4256	-2,3007	0,003
Витамин Д	-7,1223	15,6571	3,0132	-13,3160	-,9286	0,026
Преалбумин	-,0250	,0830	,0339	-,1121	,0621	NS
РСП	-,0068	,0109	,0045	-,0183	,0046	NS
Хемоглобин	-4,7143	11,6721	4,4116	-15,5092	6,0806	NS
ИТМ	-1,8856	1,1872	,6854	-4,8347	1,0636	NS
Албумин	-,8333	3,9200	1,6003	-4,9472	3,2805	NS

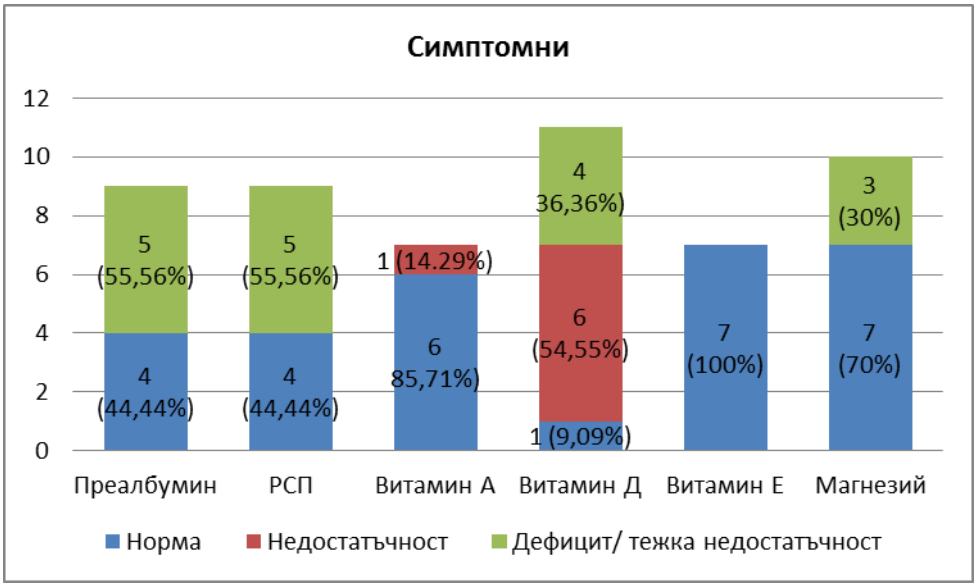
Таблица 21. Промяна в нутритивните показатели при повторното проследяване при ПТ, ПР. Т-тест върху нормално разпределените променливи

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 43 и 44. 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 43. Разпределение на нутритивния статус при асимптомни пациенти



Фигура 44. 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.

5.2. ОЦЕНКА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИЯ РИСК

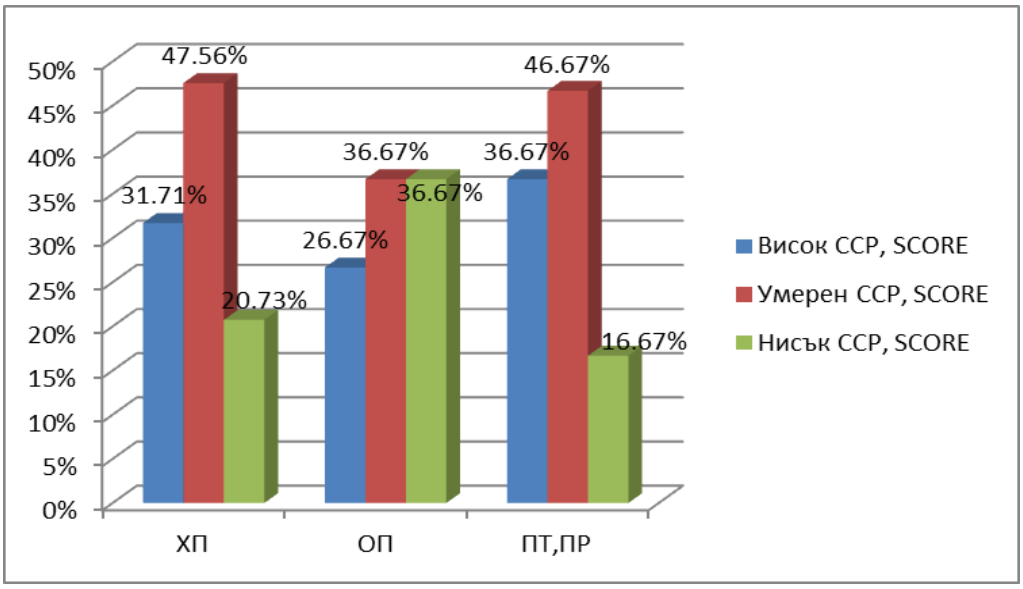
Оценката на ССР се осъществи с помощта на общоприетите скорови системи SCORE и Framingham, разширен липиден профил, аполипопротеини А1, А2, В100, С3.

SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) Risk Chart

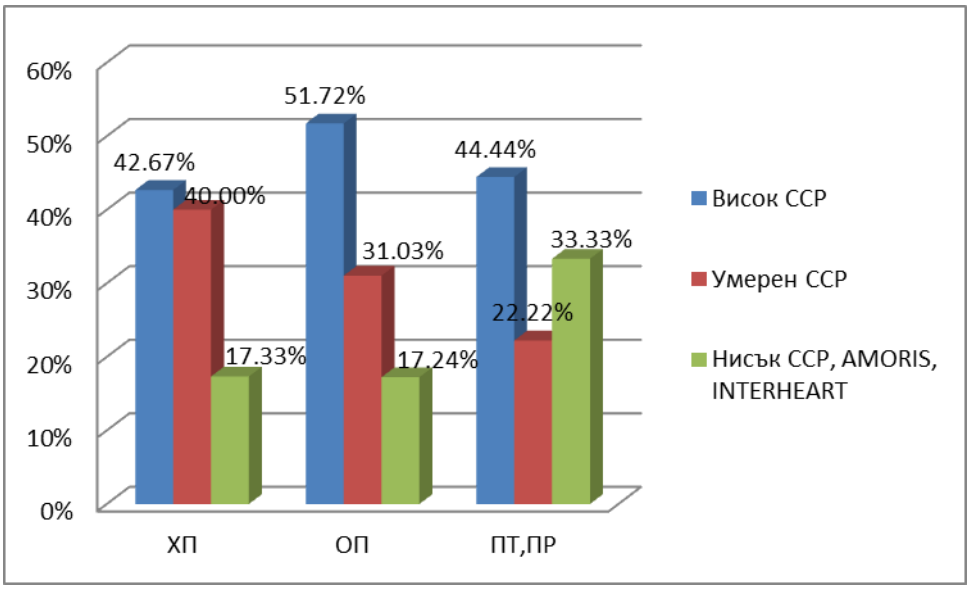
От всички 142 пациента, 45 (34 мъже, 11 жени, възраст 53,96±14.6г.) са с висок/много висок риск от развитие на фатален СС-инцидент в следващите 10 години спрямо SCORE Risk Chart като от тях 26 страдат от ХП (12 с напреднал ХП по M-ANNHEIM, 10 с умерено тежък и само 4 с лек ХП) и при 16 се верифицират тежки структурни промени Cambridge IV ст. 6 пациента (3 мъже, 3 жени, възраст 61±14.87г.) са диагностицираните с ОП (3 с WON), а останалите 13 пациента с висок/ много висок ССР са с ПТ, ПР (11 мъже, 2 жени, възраст 65±14.32г.). 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 45, 46.

64 от всички пациенти (36 мъже, 28 жени, възраст 55,12±14,71г.) са с умерен ССР спрямо SCORE Risk Chart. В тази субгрупа 37 (22 мъже, 15 жени, възраст 37±14.71г.) боледуват от ХП (10 с лек ХП, 24 с умерено тежък и 3 с напреднал ХП по M-ANNHEIM; 19 с тежки структурни промени Cambridge IV ст.). 15 пациента са диагностицирани с ПТ, ПР (7 мъже, 8 жени, възраст 53,13±14.71г.) и 13- с ОП (8 мъже, 5 жени, възраст 55,17±14.34г.; 5 с WON). 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 45, 46.

33 пациента (18 мъже, 15 жени, възраст 34,33±14,65г.) са с нисък ССР спрямо SCORE Risk Chart. От тях 19 страдат от ХП (9 мъже, 10 жени, възраст 41,2±14.84г; 10 с лек ХП, 8 с умерено тежък и 1 с напреднал ХП по M-ANNHEIM; 6 с тежки структурни промени Cambridge IV ст.). 2 мъже на 46г. са диагнстицирани с ПТ, ПР и 12 пациента- с ОП (7 мъже, 5 жени, възраст 36,83±14.37г.; 6 с WON. 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 45, 46.



Фигура 45. Разпределение на ССР по SCORE Risk Chart спрямо диагнозата



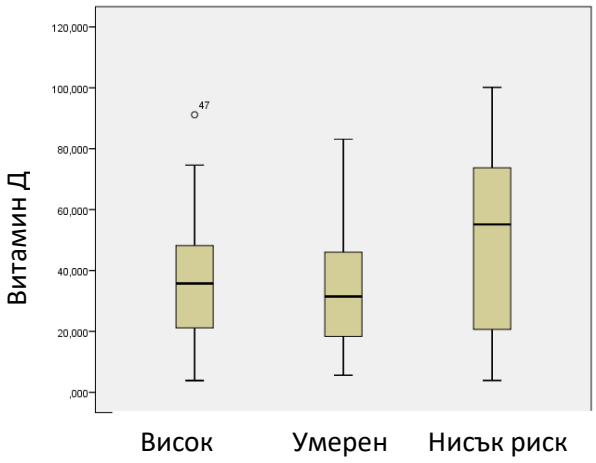
Фигура 46. Разпределение на ССР (ОМИ по AMORIS, INTERHEART) спрямо диагнозата

Средните нива на липиди и аполипопротеини спрямо ССР са представени на таблица 22.

	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

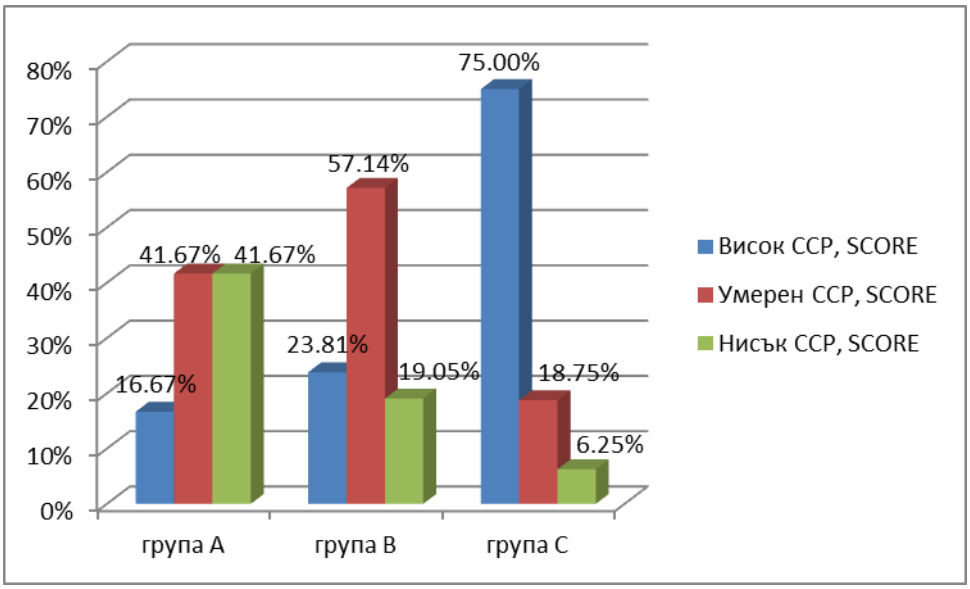
Таблица 22. Средни нива на липидния профил и аполипопротеини спрямо степента на ССР, SCORE Risk

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 таблица 22 и фигура 47.



Фигура 47. 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 48.



Фигура 48. Разпределение на ССР по SCORE Risk Chart спрямо тежестта на ХП

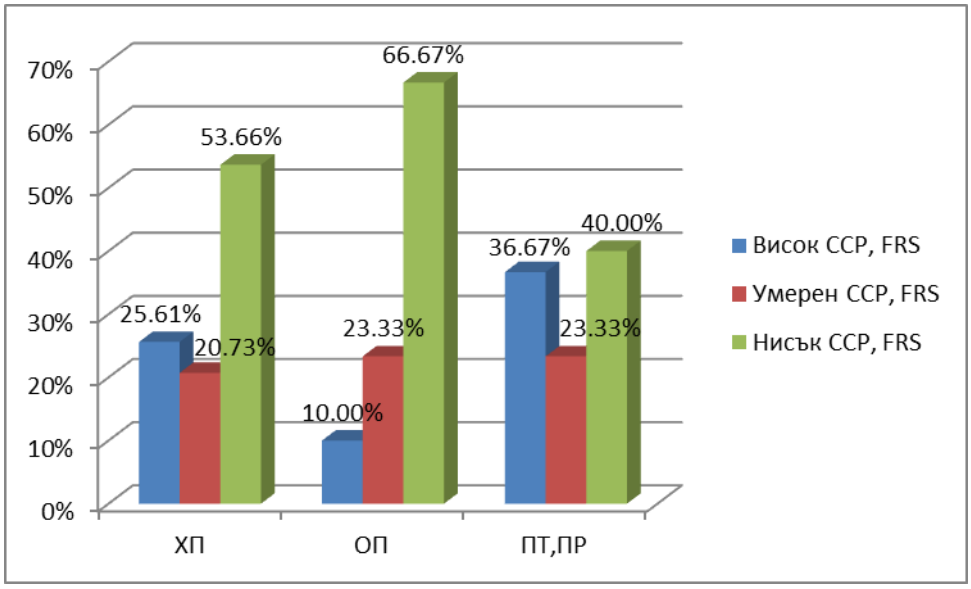
Изследва се връзката на усложнения с WON ОП със степента на тежест на ССР като не се установи значима разлика (p=0,925).

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. Разпределението по диагнози в тази субгрупа е както следва: 21 с ХП (5 с напреднал ХП по M-ANNHEIM, 11 с умерено тежък и само 5 с лек ХП; 14 са с обективизирани тежки структурни промени Cambridge IV ст.). 3 мъже на средна възраст 76±14.83г. са диагностицираните с ОП (1 с WON), а останалите 11 пациента с ПТ, ПР и висок ССР са мъже на средна възраст 62±14.50г. 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 49, таблица 23.

31 от всички пациенти (22 мъже, 9 жени, средна възраст 55,61±14,54г.) са с умерен ССР спрямо Framingham Risk Score. В тази субгрупа 17 (13 мъже, 4 жени, средна възраст 53,35±14,54г.) боледуват от ХП (4 с напреднал ХП по M-ANNHEIM, 10 с умерено тежък и 4 с лек ХП като при 8 са обективизирани тежки структурни промени Cambridge IV ст.). 6 мъже и 1 жена на средна възраст 50,71±14.85г. са диагностицираните с ОП (1 с WON). Останалите 7 пациента (4 мъже, 3 жени) с ПТ, ПР и висок ССР са мъже на средна възраст 66±13,47г. 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 49, таблица 23.

76 пациента (42 жени, 34 мъже) са с изчислен нисък ССР спрямо Framingham Risk Score. Разпределението им по диагнози е следното: 44 с ХП (17 мъже, 27 жени, средна възраст 45,30±14,31г.; 7 с напреднал ХП по M-ANNHEIM, 21 с умерено тежък и 16 с лек ХП като при 8 са обективизирани тежки структурни промени Cambridge IV ст.), 20 с ОП (12 мъже, 8 жени, средна възраст 44,35±14,28г.; 12 с WON) и 12 с ПТ, ПР (5 мъже, 7 жени, средна възраст 56,67±14,44г.). 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 49, таблица 23.



Фигура 49. Разпределение на CCP по FRS спрямо диагнозата

Средните нива на липиди и аполипопротеини спрямо CCP са представени на таблица 23.

	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

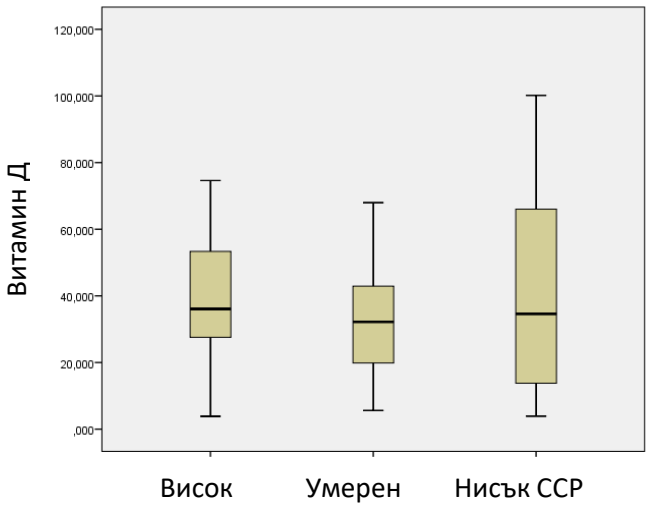
Таблица 23. Средни нива на липидния профил и аполипопротеини спрямо степента на CCP, FRS

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

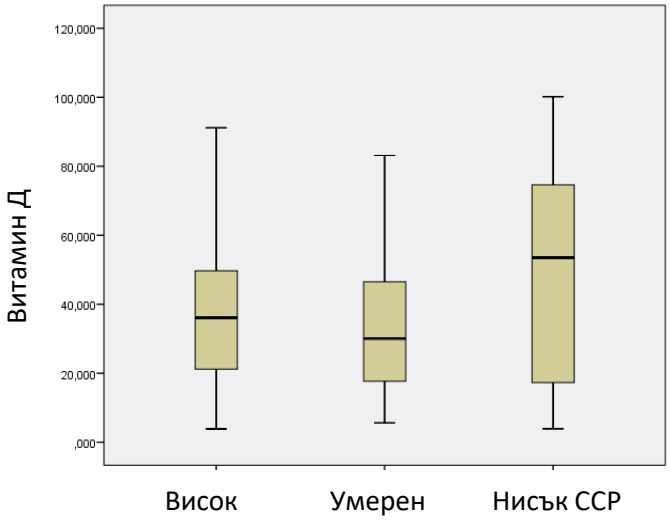
същите пациенти, както бе демонстрирано при изследването на ССР по SCORE Risk Chart, като разпределението им спрямо ССР по FRS е следното: апо А2 (при 24 пациента с висок, 17 с умерен, 45 с нисък ССР), апо С3 (при 22 пациента с висок, 16 с умерен, 42 с нисък ССР), витамин А (при 19 пациента с висок, 12 с умерен, 51 с нисък ССР), витамин Е (при 19 пациента с висок, 13 с умерен, 51 с нисък ССР), 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), ТС/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, таблица 23.

Очаквано, съществува взаимовръзка с възрастта, p=0,006. Не се установи значима взаимовръзка със захарен диабет, както и с морфологичните промени при ХП, p>0,05.

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, фигура 49. Такава взаимовръзка не се наблюдава при изследване на ССР по SCORE Risk Chart, фигура 50.

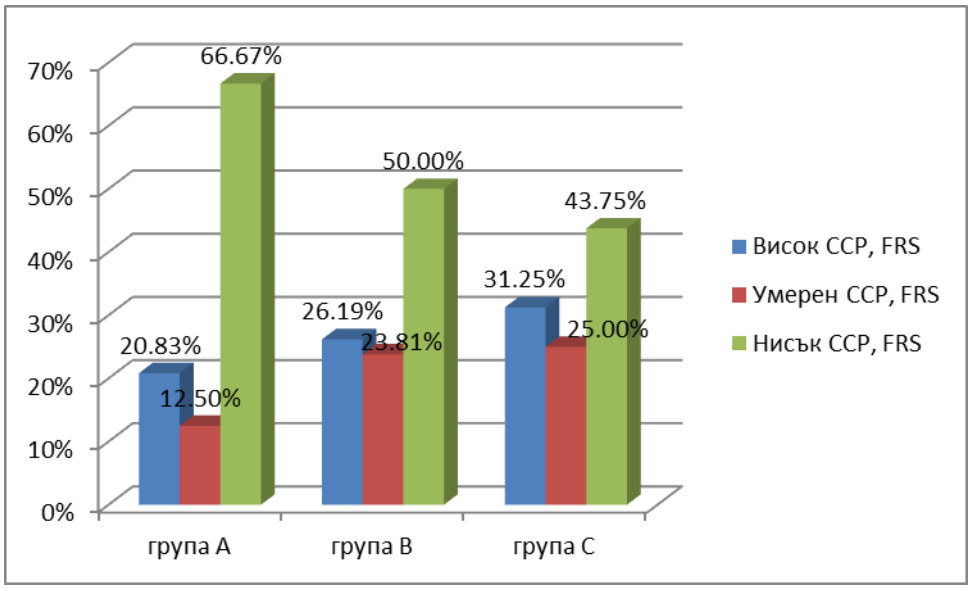


Фигура 49. Средни нива на витамин Д спрямо ССР (FRS) при пациенти с ХП



Фигура 50. Средни нива на витамин Д спрямо ССР (SCORE) 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 51. Аналогично бе наблюдението с тежестта на морфологичните промени по Cambridge (p=0,12).



Фигура 51. 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).

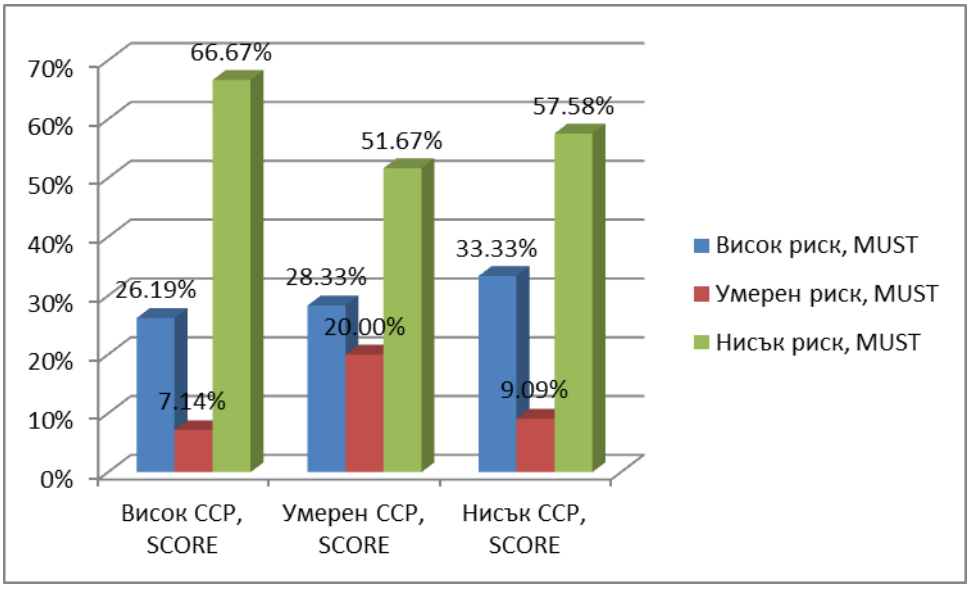
При съпоставка на FRS със скоровата система SCORE Risk Chart се наблюдава разминаване в оценката на риска основно за умерен и нисък. От 45 пациенти с висок риск спрямо SCORE Risk Chart, 9 са с нисък (7 с ХП, 1 с ОП, 1 с ПТ) и 10 с умерен ССР по Framingham (3 с ХП, 2 с ОП, 5 с ПТ, ПР). От 64 пациенти 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) (таблица 24).

Брой	**SCORE Risk Chart**	**Framingham Risk Score**	**Съвпадение**
Висок ССР	45	35	27
Умерен ССР	64	31	20
Нисък ССР	33	76	31

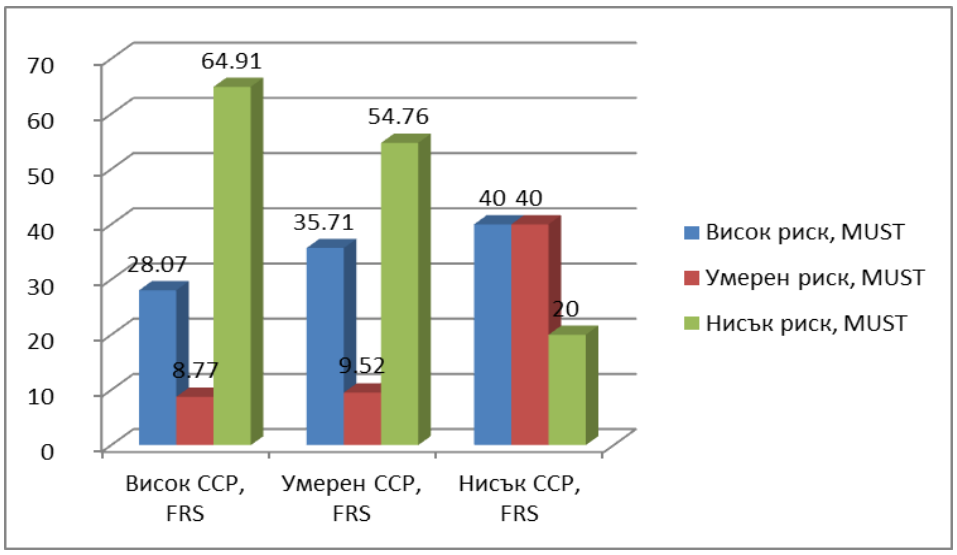
Таблица 24. Съпоставка на скоровите системи FRS и SCORE Risk Chart

СЪРДЕЧНОСЪДОВ РИСК и MUST

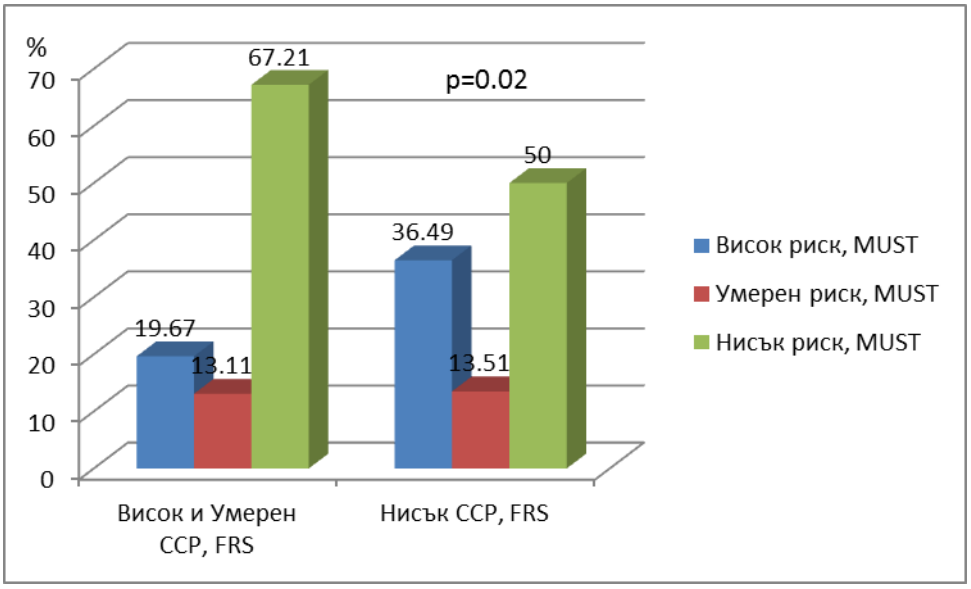
Изследва се взаимовръзката на риска от фатално СС-събитие в следващите 10 години с малнутритивния риск (MUST) и ИТМ. При използване на SCORE Risk Chart липсва значима корелация с двата показателя, p=0.60, p=0.19 (фигура 52). Подобно наблюдение има и при изследане на съотношението АпоВ/АпоА 1 като с повишаване 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 53, 54. Липсва аналогична корелация с ИТМ, p=0,25, табл.25.



Фигура 52. Разпределение на малнутритивния риск (MUST) спрямо степента на CCP (SCORE Risk Chart)



Фигура 53. Разпределение на малнутритивния риск (MUST) спрямо степента на CCP (FRS)

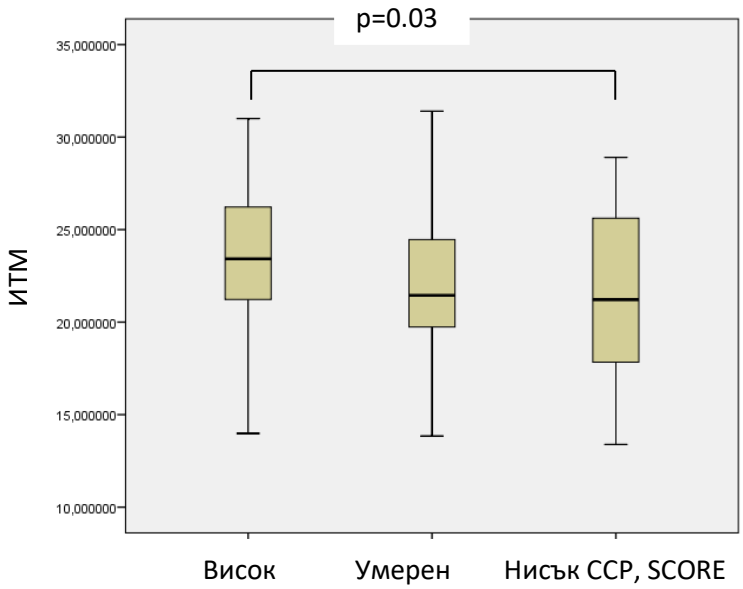


Фигура 54. Разпределение на малнутритивния риск (MUST) спрямо степента на ССР (FRS)

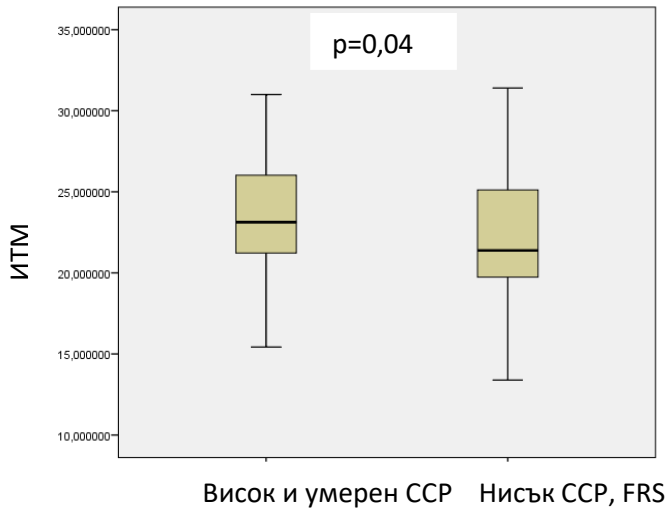
ИТМ		Mean	SD	Min	Max
SCORE Risk Chart	Висок ССР	23,91	4,47	13,98	35,01
	Умерен ССР	22,52	4,40	13,84	31,40
	Нисък ССР	21,61	4,36	13,39	28,91
FRS	Висок ССР	23,32	3,38	15,43	28,41
	Умерен ССР	24,21	5,36	16,52	35,01
	Нисък ССР	22,13	4,47	13,39	31,40
АпоВ/АпоА1	Висок ССР	22,56	4,52	13,39	35,01
	Умерен ССР	23,73	4,78	13,98	31,40
	Нисък ССР	21,44	3,22	13,84	28,00

Таблица 25. Стойности на ИТМ спрямо степента на ССР

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 55), при пациентите с висок и умерен ССР по FRS спрямо тези с нисък ,p=0,04 (фигура 56), без да има значима взаимовръзка с MUST (p=0,08, p=0,21).



Фигура 55. Средни нива на ИТМ спрямо степента на ССР (SCORE Risk Chart)



Фигура 56. 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

Стойности на разширения липиден профил при изследваните пациенти общо и по групи спрямо диагнозата са представени на таблици 26 и 27.

		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

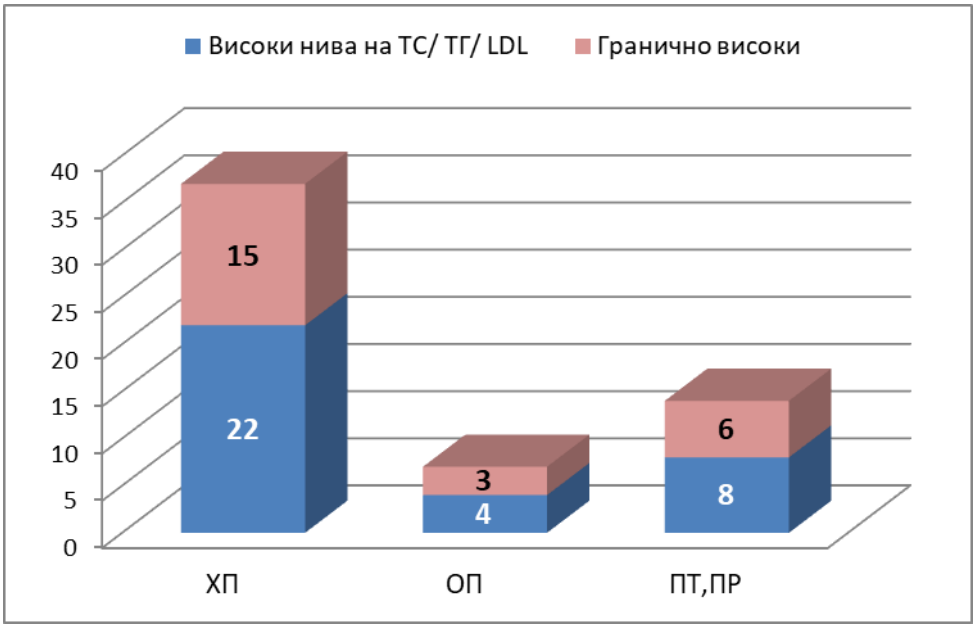
Таблица 26. Стойности на разширения липиден профил в общата група пациенти

	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 27. 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.), фигура 57. 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.



Фигура 57. Честота на дислпидемия с високи нива на атерогенни липиди и гранични стойности спрямо диагнозата

Разпределението им по диагнози е представено на фигура 57 като липсва значима разлика между тях (p=0,98). Няма разлика в нивата им и спрямо пола, таблица 28.

	ТС, n=128			LDL, n=118			ТГ, n=128		
Брой (n)	общо	мъже	жени	общо	мъже	жени	общо	мъже	жени
Нормални нива	70	44	26	40	27	13	122	76	46
Около/над оптималните				32	20	12			
Гранично високи	25	15	10	21	9	12	3	1	2
Високи	33	21	12	12	8	4	3	3	0
Много високи				12	8	4	0	0	0

Таблица 28. Разпределение на нивата на ТС, LDL, ТГ спрямо пола

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), таблица 29.

	TC		p	LDL	p	ТГ	p	HDL	p	Non-HDL	p	VLDL	p
Пол	Мъже	5.41±2.25	NS	3.41±1.89	NS	1.73±1.11	NS	0.91±0.39	0,000	4.35±2.25	NS	0.92±0.45	NS
	Жени	5.49±2.21		3.34±1.85		1.43±1.11		1.23±0.39		4.32±2.21		0.82±0.44	
Възраст	<50г.	5.43±2.2	NS	3.32±1.85	NS	1.69±1.08	NS	1.03±0.39	NS	4.24±2.25	NS	0.87±0.44	NS
	>50г.	5.45±2.21		3.44±1.85		1.55±1.11		1.04±0.39		4.42±2.21		0.9±0.44	
Сусп. стеаторея	Да	5.72±2.21	NS	3.61±1.85	NS	1.63±1.11	NS	1.129±0.39	NS	4.67±2.21	NS	0.92±0.44	NS
	Не	5.33±2.25		3.30±1.89		1.62±1.11		0.998±0.39		4.20±2.25		0.87±0.45	
Редукция на т.т.	Да	5.02±2.21	0,003	3.15±1.85	0,035	1.34±1.11	0,004	0.98±0.39	NS	4.04±2.21	NS	0.79±0.44	0.04
	Не	5.81±2.25		3.60±1.89		1.87±1.11		1.09±0.39		4.62±2.25		0.97±0.45	
Алкохол	Да	5.25±2.25	NS	3.18±1.89	NS	1.71±1.11	NS	0.99±0.38	NS	4.07±2.25	NS	0.86±0.45	NS
	Не	5.59±2.21		3.55±1.85		1.55±1.10		1.07±0.39		4.56±2.21		0.91±0.44	
Пушачи	Да	5.24±2.26	NS	3.25±1.90	NS	1.57±1.11	NS	1.05±0.39	NS	4.11±2.26	NS	0.83±0.45	NS
	Не	5.58±2.25		3.47±1.89		1.65±1.11		1.03±0.39		4.5±2.25		0.92±0.45	
ЗД	Да	5.05±2.29	NS	3.14±1.92	NS	1.67±1.12	NS	0.96±0.39	NS	4.10±2.28	NS	0.96±0.46	NS
	Не	5.57±2.21		3.47±1.85		1.6±1.10		1.06±0.39		4.42±2.20		0.86±0.44	

Таблица 29. Средни стойности на липидния профил спрямо демографската характеристика и клинична картина

Стойностите на LDL, общия холестерол и ТГ при всички изследвани пациенти корелират значимо с преалбумина и РСП, витамин А и Е (таблица 30), редукцията на т.т. (p=0,035, p=0,003 и p=0,004, таблица 29) и ИТМ (таблица 31). LDL и ТС корелират обратно пропорционално с CRP (p=0,006, и p=0,000, таблица 31), 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

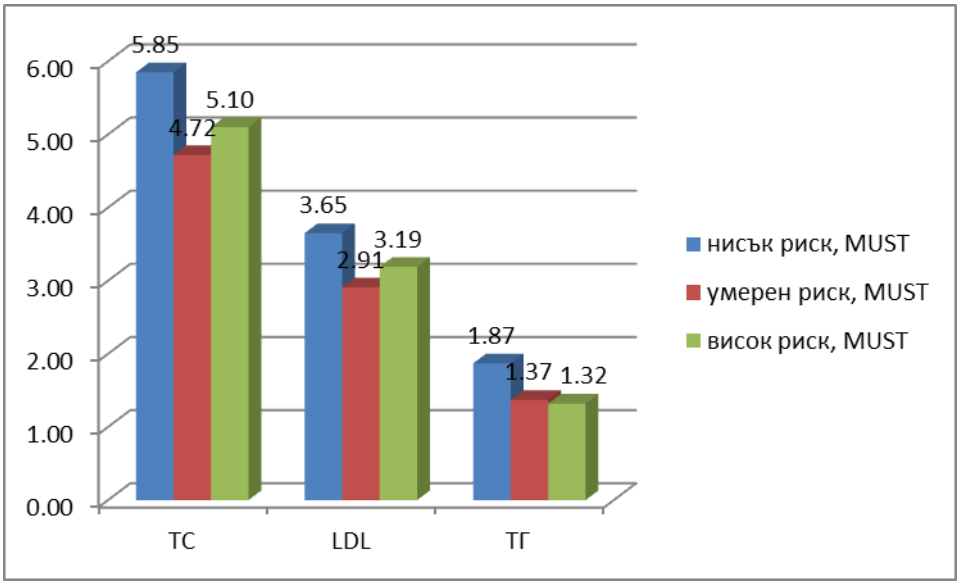
HDL	0,345	0,000	0.23	0.09	0,608	0,049	0,164	0,161	0,18	0,123
Non-HDL	0,311	0,001	0,34	0.07	-0,912	0,01	0,64	0,000	0,406	0,001

Таблица 30. 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 31. Корелация на липиден профил с хемоглобин, магнезий, cRP, ИТМ.

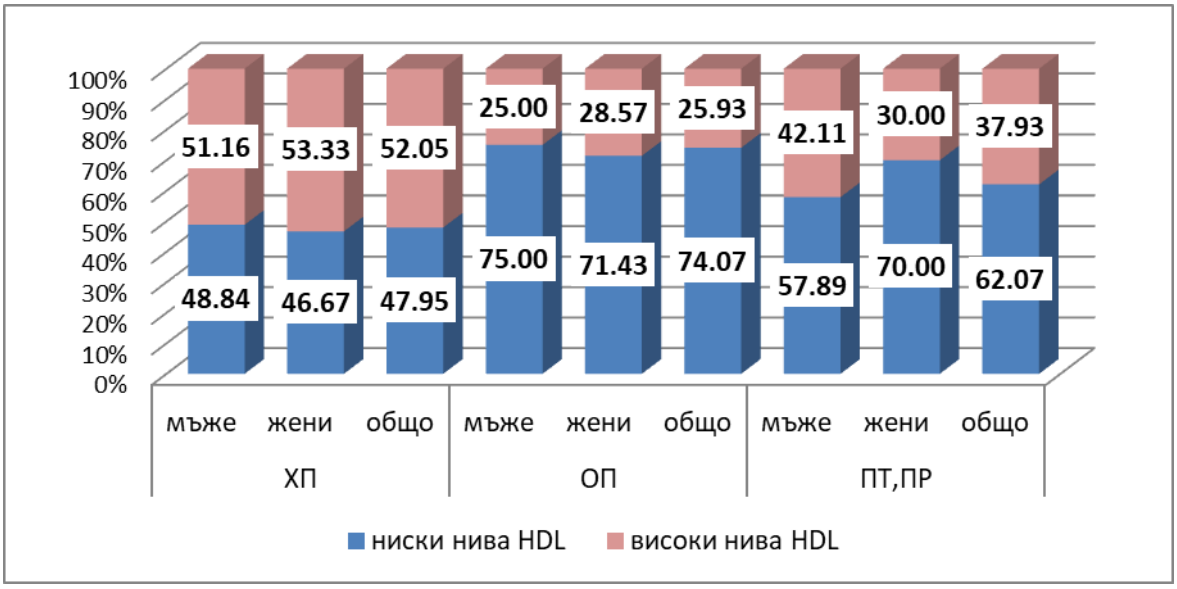
Установи се значимо понижаване на нивата на атерогенните липиди с повишаване на малнутритивния риск, свързано и с мастната малабсорбция (p=0,003 за ТС, p=0,012 за ТГ и p=0.012 за LDL), фигура 58.



Фигура 58. Средни нива на атерогенните липиди спрямо малнутритивния риск (MUST)

. 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. Спрямо диагнозата установяваме ниски нива HDL при 35 от изследваните пациенти с ХП (21 мъже, 14 жени), 20 с ОП (15 мъже, 5 жени), 18 от пациентите с ПТ, ПР (11 мъже, 7 жени), таблица 26, 27, фигура 59. Статистически значимо най-ниски стойности се отчитат при пациентите с ОП (p=0,005).

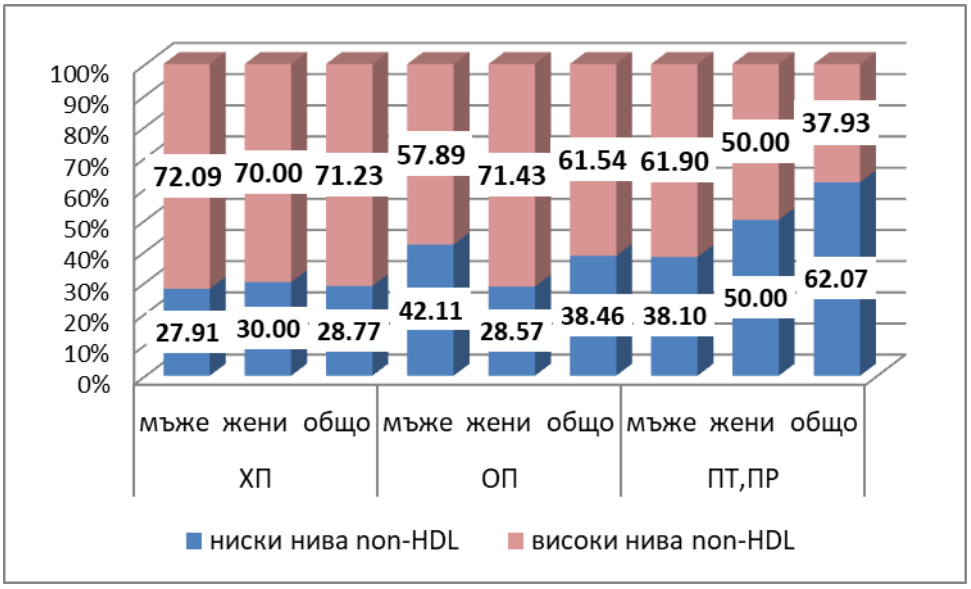


Фигура 59. Разпределение на ниските и високи нива HDL спрямо диагнозата и пола

HDL корелира значимо с пола (по-ниски при мъжете, p=0,000, таблица 29). 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 30, 31). Липсва взаимовръзка с нивата на мастноразтворимите витамини А, Е, Д (таблица 30). 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) .

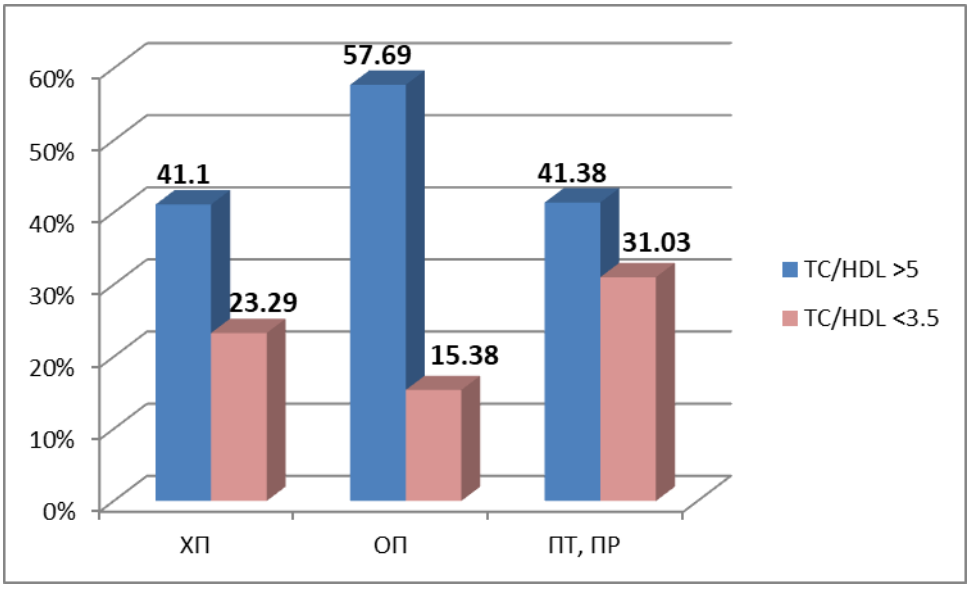
Атерогенни нива на non-HDL (над 3,36 mmol/L) се наблюдават в 86 от пациентите - 54 мъже, 32 жени на средна възраст 51,38±14.42г. Разпределението на нивата non-HDL спрямо диагнозата е представено на таблици 26, 27 като липсват

значими разлики в нивата вкл. и спрямо пола, фигура 60. От всички изследвани взаимовръзки се установява значима права корелация с преалбумин, РСП, витамин А и Е и обратна с CRP, таблици 30, 31. Липсва такава с възрастта, редукцията на т.т., суспектната стеаторея, ЗД, тютюнопушене, алкохол (таблица 29). 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 60. 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 61.

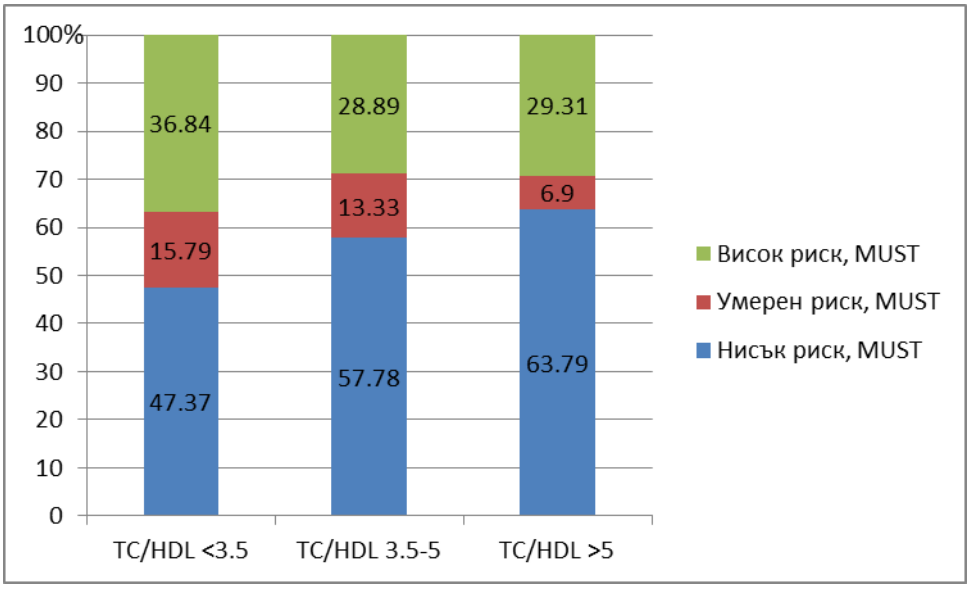


Фигура 61. Разпределение на оптимални и високи нива TC/HDL спрямо диагнозата

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 32). Липсва подобно наблюдение за MUST (фигура 62).

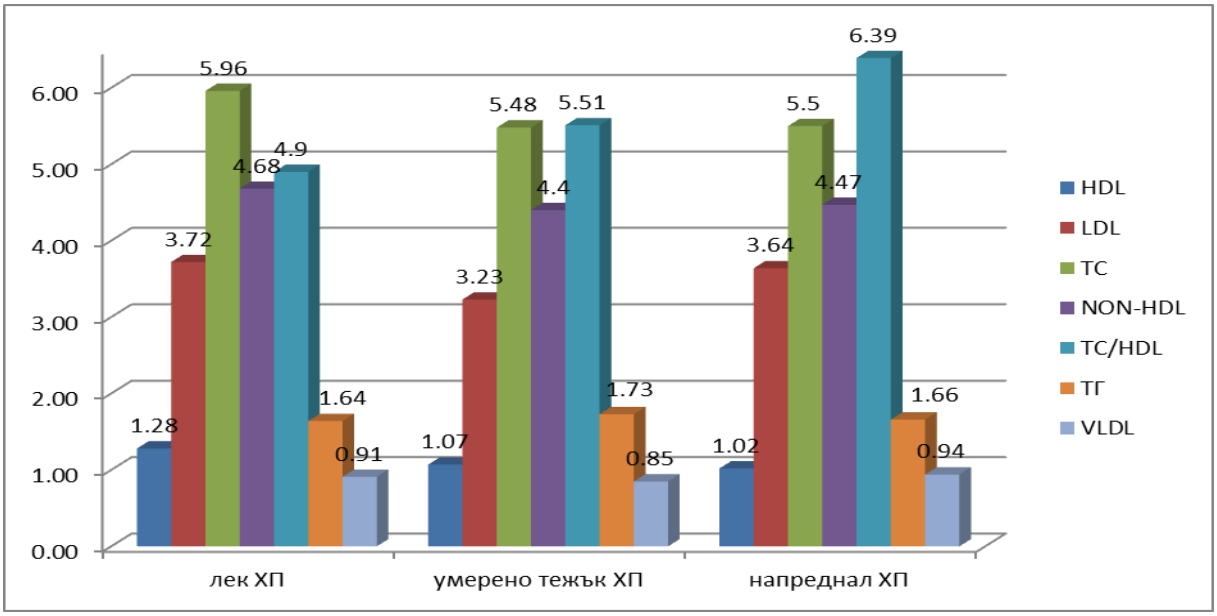
	TC/HDL <3.5	**TC/HDL 3.5-5**	**TC/HDL >5**	**p-value**
Преалбумин	0,18±0.09	0,22±0.09	0,22±0.12	NS
РСП	0.029±0.013	0.037±0.015	0.045±0.03	0.018
Витамин А	370.91±213.39	472.97±207.1	642.15±420.87	0.027
Витамин Е	8.02±4.62	7.95±5.44	9.03±7.09	NS
Витамин Д	41.33±30.51	36.70±24.65	42.71±21.39	NS

Таблица 32. Средни стойности на нутритивни маркери спрямо нивата на TC/HDL

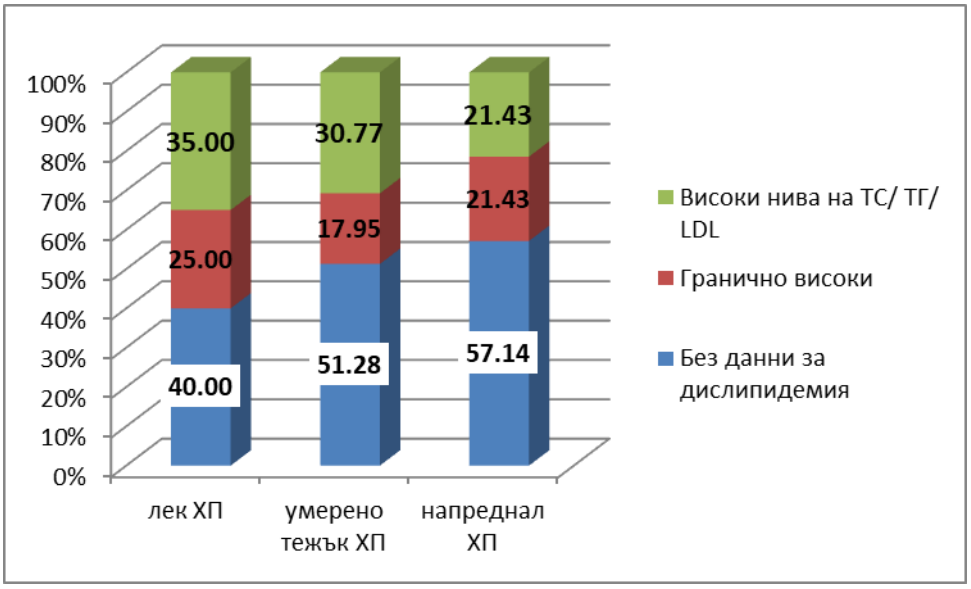


Фигура 62. Разпределение на нивата TC/HDL спрямо малнутриитвния риск (MUST)

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 63. 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 64).

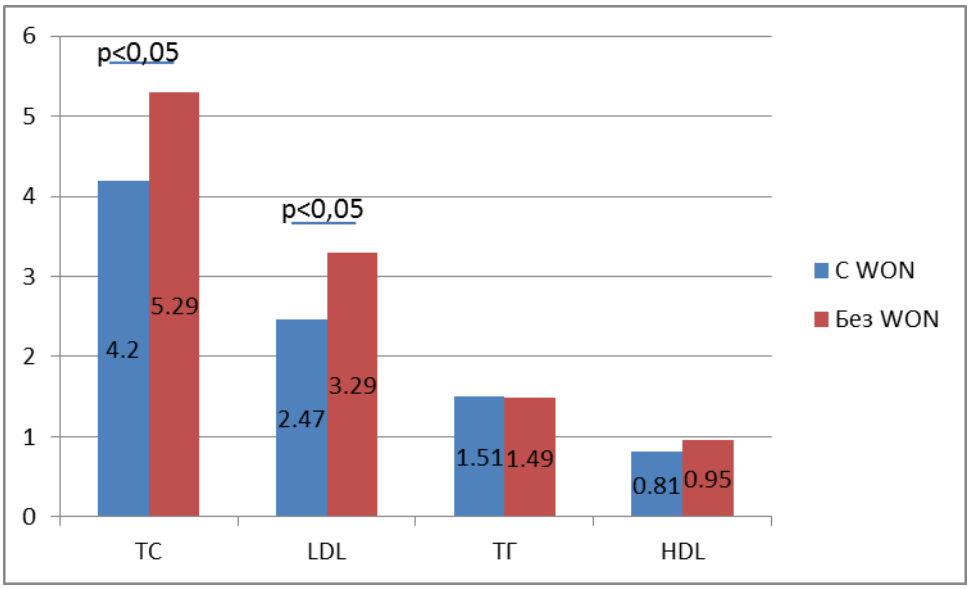


Фигура 63. Средни нива на липиден профил спрямо степента на тежест на ХП



Фигура 64. 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 65.



Фигура 65. Средни стойности на липиди спрямо WON при ОП

Аполипопротеини

Средните стойности на изследваните аполипопротеини A1, A2, B100, C3 са представени на таблица 33 и 34.

		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 33. 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 34. 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 АпоВ100. 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 35):

	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 35. 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), таблица 34. Липсва корелация спрямо диагнозата и пола за останалите аполипопротеини (таблица 34 и таблица 36). Отношението АпоВ/АпоА е значимо по-високо при мъжете и при пациентите с ПТ, ПР (таблица 35). Обратната зависимост спрямо възрастта се оказа значима само за Апо А2 (p=0,019, таблица 36) 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 (таблица 36). Нивата на ИТМ корелират сигнификантно правопропорционално умерено с Апо А1 и АпоВ и слабо с Апо А2 (таблица 38). Приемът на алкохол и тютюнопушенето намаляват нивата на всички аполипопротеини като значимо влияят единствено на Апо С3 таблица 36. Статистически сигнификантно намалени нива на атеропротективните Апо А1 и Апо А2 се наблюдава при ХРП (при останалите също се отчитат по-ниски нива, p>0,05), което се отразява и в значителна обратна взаимовръзка между тях и CRP (таблица 36, 38). Доказа се умерена правопорпорционална взаимовръзка между CRP и АпоВ/АпоА1 (p=0,001). ЗД не се оказва значим фактор за всички аполипопротеини, макар да се отчитат по-ниски нива при ендокринна дисфункция (p>0,05), таблица 36.

		Апо А1	p	Апо В	p	Апо А2	p	Апо С3	p	АпоВ/ АпоА1	p
Пол	Мъже	113,13 ±33,77	0,000	116,34 ±34.17	NS	0,269 ±0,106	NS	57,92 ±45,02	NS	1,39 ±2.33	0,01
	Жени	137,80 ±129,21		112,45 ±51.08		0,277 ±0,07		69,90 ±46,12		0,85 ±2.25	
ХРП	Да	107,19 ±34.32	0,002	105,28 ±51.77	NS	0,232 ±0,11	0,04	47,14 ±42,24	NS	1,05 ±2.29	0,05

	Не	128,77 ±34.26		120,11 ±51.48		0,28 ±0,09		71,54 ±54,01		1,40 ±2.27	
Сусп.стеаторея	Да	130,71 ±37,74	NS	119,33 ±51.08	NS	0,259 ±0,11	NS	54,71 ±45.71	NS	1,52 ±2.25	NS
	Не	118,90 ±32,05		112,93 ±50.84		0,279 ±0,09		66,38 ±45.55		1,04 ±2.23	
Редукция на т.т.	Да	111,62 ±30,68	0,001	106,25 ±51.08	0,002	0,246 ±0,098	0,006	47,24 ±45.71	0,001	1,38 ±2.25	NS
	Не	131,90 ±34,46		122,27 ±50.84		0,30 ±0,085		78,95 ±45.55		1,02 ±2.23	
Алкохол	Да	119,85 ±33.84	NS	108,75 ±50.84	NS	0,252 ±0,104	NS	49,10 ±42,08	0,009	0,94 ±2.23	NS
	Не	124,51 ±34.03		119,45 ±51.07		0,29 ±0,08		75,50 ±45,55		1,37 ±2.25	
Пушачи	Да	121,93 ±34.06	NS	107,40 ±50.88	NS	0,273 ±0,102	NS	46,84 ±33,97	0,003	0,93 ±2.24	NS
	Не	122,89 ±33.84		119,92 ±50.84		0,271 ±0,09		76,29 ±50,34		1,36 ±2.23	
ЗД	Да	119,37 ±34.32	NS	106,89 ±51.63	NS	0,236 ±0,10	NS	60,47 ±38,86	NS	0,96 ±2.26	NS
	Не	123,46 ±33.90		117,32 ±50.88		0,282 ±0,092		62,79 ±47,46		1,26 ±2.24	
Възраст	<50г	120,67 ±33.84	NS	113,45 ±50.84	NS	0,286 ±0.09	0,019	55 ±45.54	NS	0,96 ±2.23	NS
	>50г	125,03 ±34.03		116,11 ±51.07		0,26 ±0.1		68 ±45.71		1,33 ±2.25	

Таблица 36. Стойности на аполипопротеините спрямо демографската характеристика и клинична картина

Разгледаха се взаимовръзките на аполипопротеините А1, А2, В, С3 с нутритивните маркери вкл. магнезий, хемоглобин и с CRP (таблица 37, 38). 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 АпоВ.

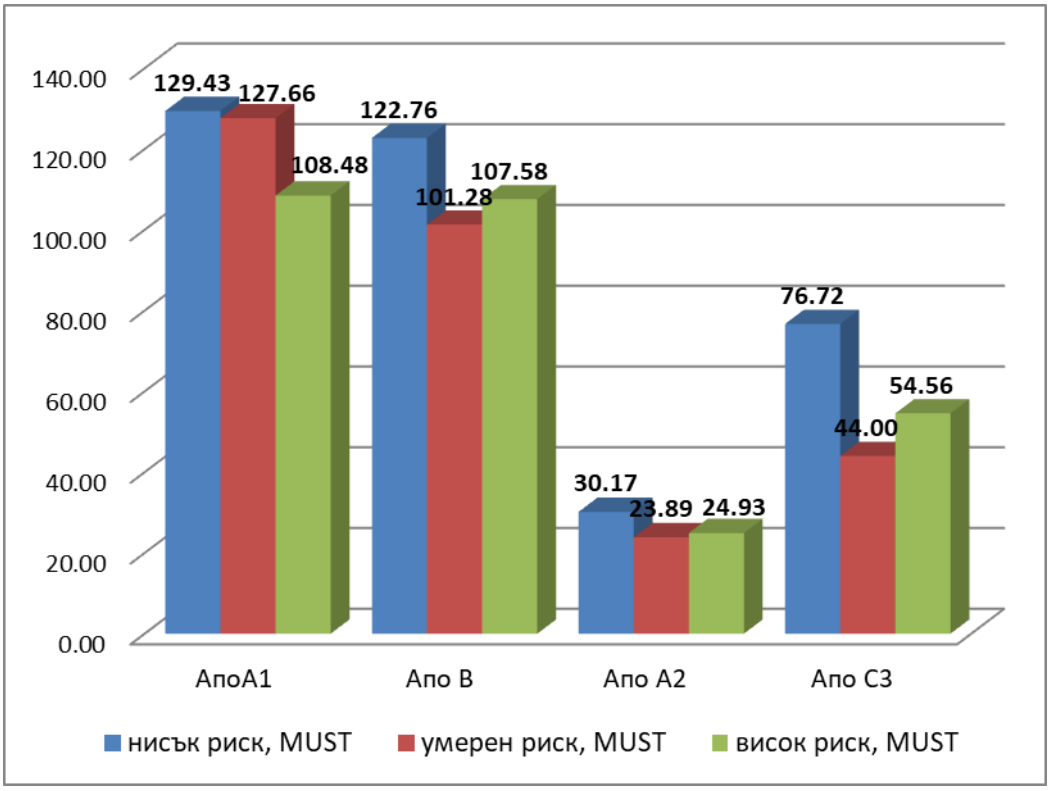
	Преалбумин		РСП		Вит. Д		Вит. А		Вит. Е	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Апо А1	0.452	0.000	0,328	0,001	0.121	0.068	0,317	0,008	-,037	0,761
Апо В100	0,279	0,002	0,346	0,000	0,068	0,491	0,524	0,000	0,195	0,108
Апо А2	0,505	0,000	0,420	0,02	0,172	0,129	0,505	0,000	0,109	0,406
Апо С3	0,332	0,003	0,30	0,024	0,192	0,103	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 37. 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 38. 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 66.



Фигура 66. 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 39. 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**	**TC**	**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**	**r=0,573**	**r=0,424**	**r=0,474**	**r=0,604**

	p=0,000	**p=0,000**	**p=0,000**	**p=0,000**	**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

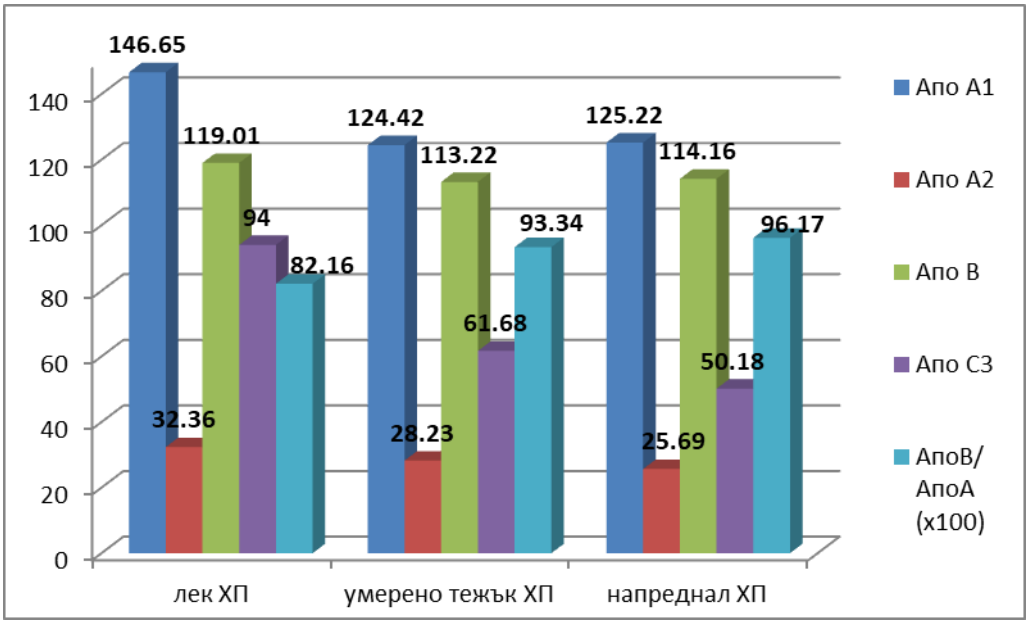
Таблица 39. Корелация между изследваните аполипопротеини и липидния профил

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 40.

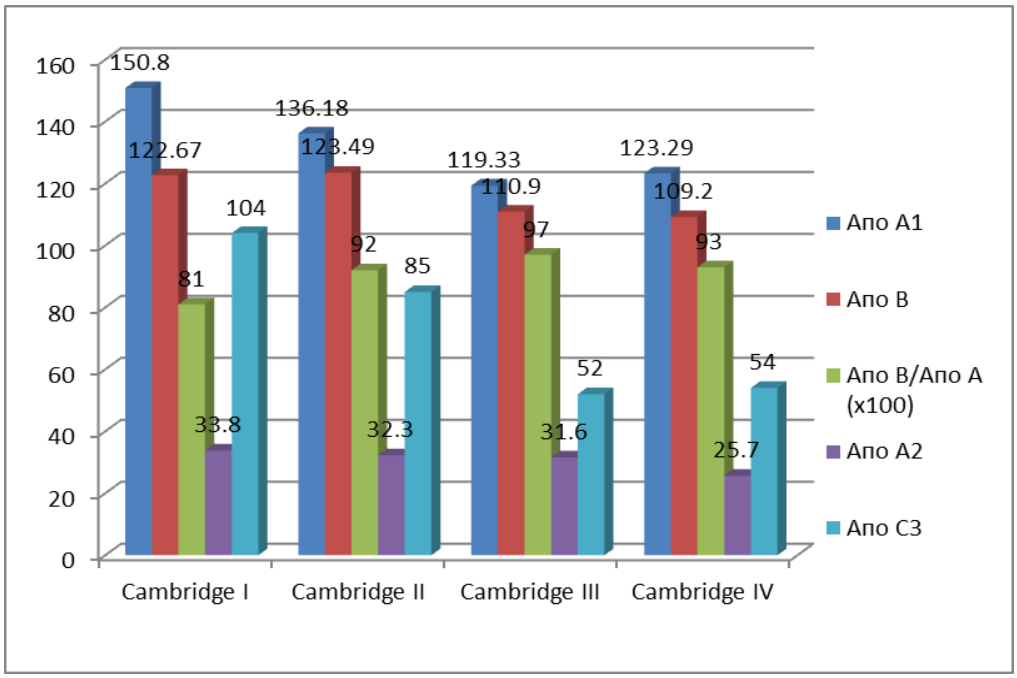
	Апо А-1	**Апо В-100**	**Апо С-3**	**Апо А2**
Апо А-1	1	r=0,115 p=0,214	**r=0,375** **p=0,002**	**r=0.556** **p=0.000**
Апо В-100		1	**r=0,400** **p=0,000**	**r=0,248** **p=0.024**
Апо С-3			1	**r=0.443** **p=0.000**
Апо А2				1

Таблица 40. 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 67. 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 68) 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 68.

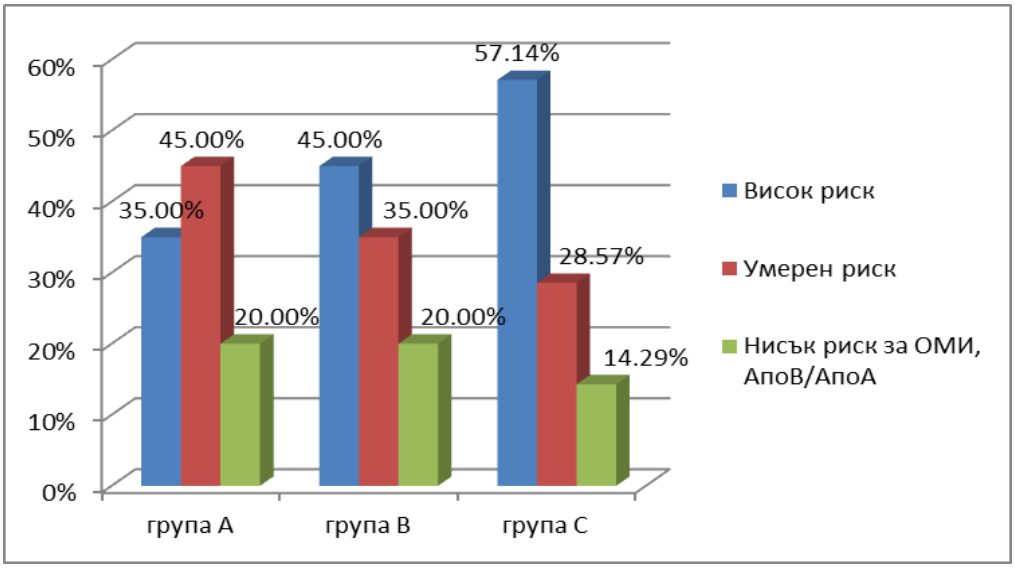


Фигура 67. Средни нива на аполипопротеините спрямо степента на тежест на ХП



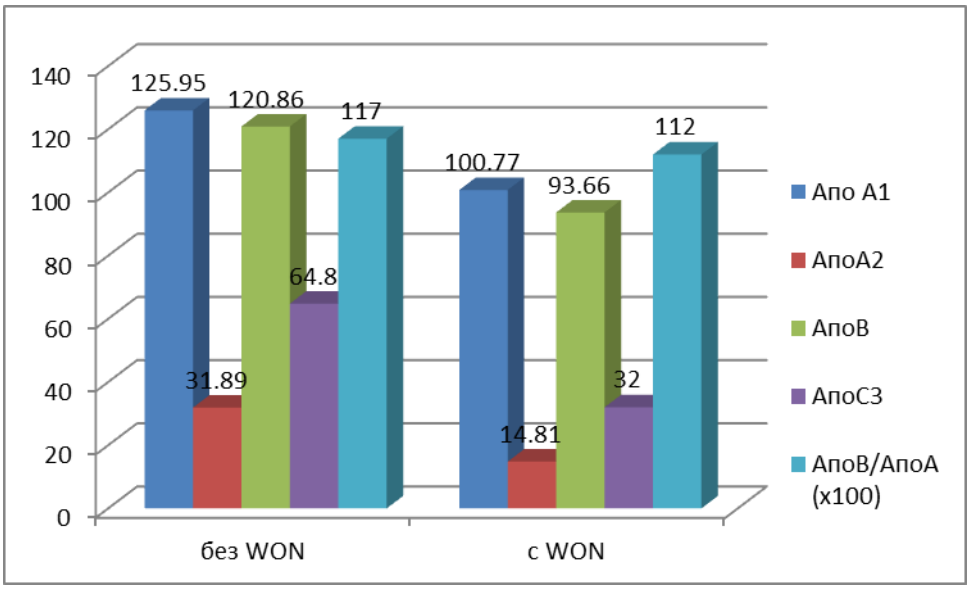
Фигура 68. Средни нива на аполипопротеините спрямо степента на морфологични промени. За АпоА1: Cambridge I- III: p=0.03, Cambridge I- IV: p=0.005

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 69.



Фигура 69. Разпределение на риск от ОМИ (AMORIS и INTERHEART) спрямо степента на тежест на ХП

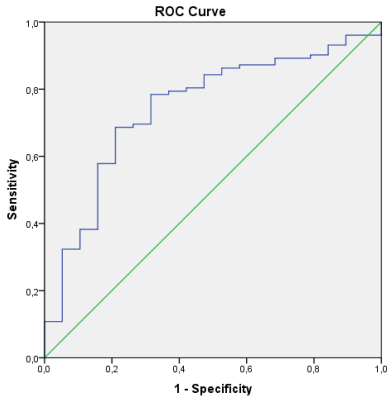
При пациентите с ОП се изследва взаимовръзката на аполипопротеините А1, А2, В, С3 с наличието/липсата на WON. Статистически значимо по-ниски стойности на Апо А2 имат пациентите с WON (p=0,001), фигура 70. При по-голямата субгрупа пациентите с ОП и ХРП, установяваме значимо по-ниски стойности и на АпоА1, Апо А2, АпоС3 и по-високи за АпоВ/АпоА1 при наличие на WON (p=0,005, p=0,000, p=0,02 и p=0,019).



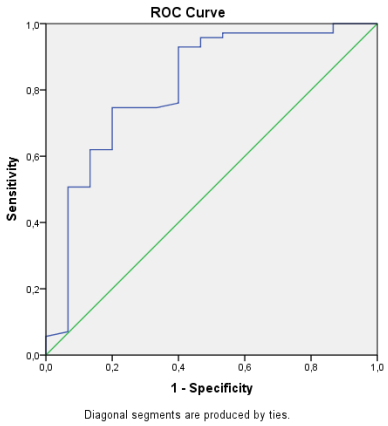
Фигура 70. Средни стойности на аполипопротеините спрямо WON при ОП

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).

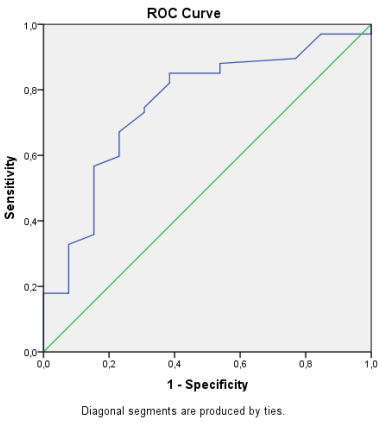
При изследване на аполипопротеини за диагностициране на WON при пациентите с ОП и хронично рецидивиращ панкреатит, проведохме следните ROC анализи. За апо А1 установихме AUC от 0,75±0,06 (95% CI, 0,63-0,86) с 78,4% чувствителност и 68,4% специфичност за развитие на WON при cut-off от 107,68. Апо А2 и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



Фигура 70 а. Апо А1



Фигура 70 б. Апо А2

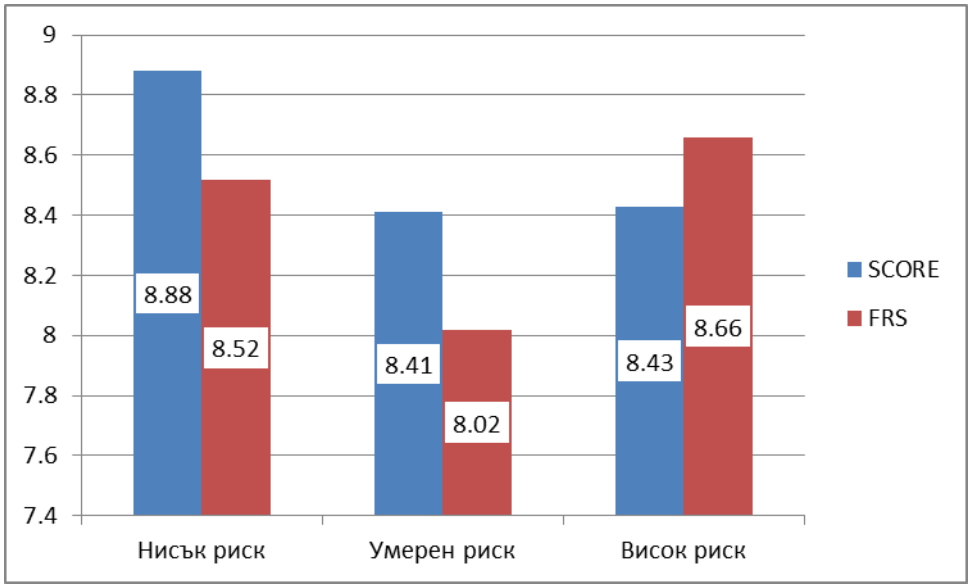


Фигура 70 в. Апо С3

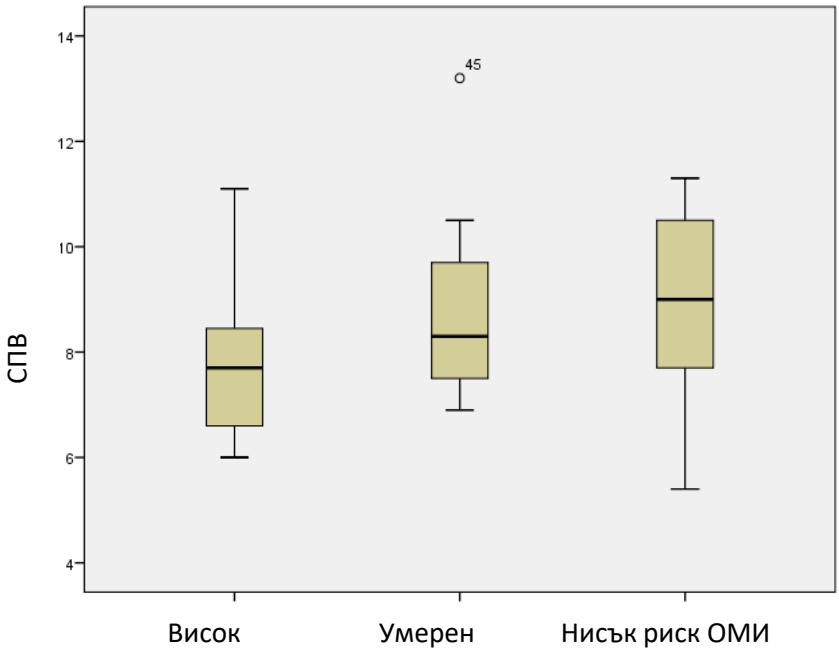
Скорост на пулсовата вълна (СПВ)

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 степента на ССР (фигура 71, 72).

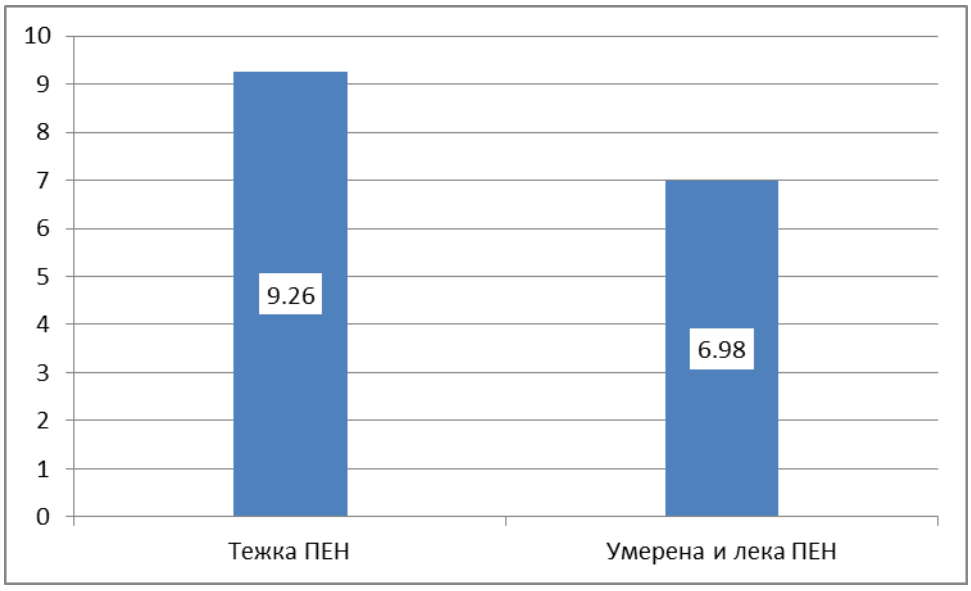


Фигура 71. Средни нива на СПВ спрямо ССР по SCORE и FRS



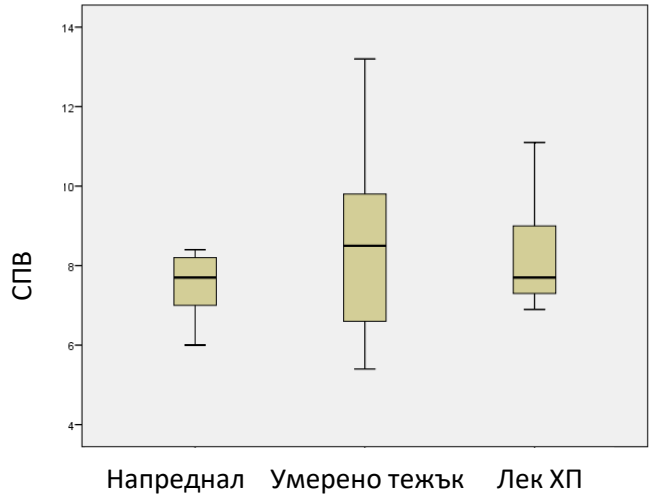
Фигура 72. Средни нива на СПВ спрямо риска за ОМИ (АпоВ/АпоА1)

Наблюдават се статистически значимо по-високи нива на СПВ при тежка ПЕН, p=0,003 (фигура 73).



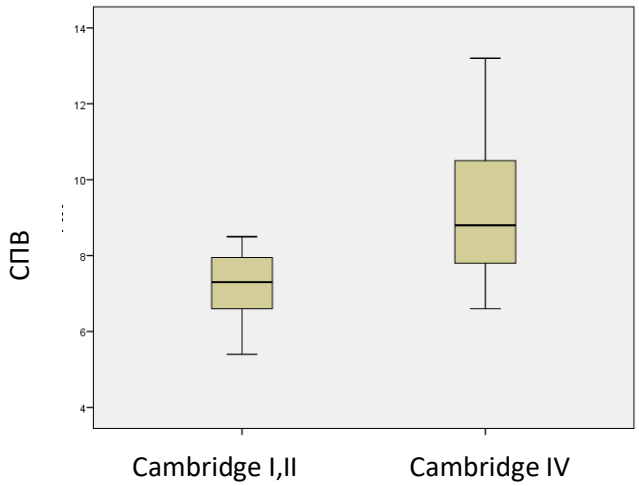
Фигура 73. Средни нива на СПВ спрямо тежестта на ПЕН

Липсва значима разлика в СПВ спрямо степента на тежест на ХП като най-ниска скорост наблюдаваме при пациентите с лек ХП, фигура 74.



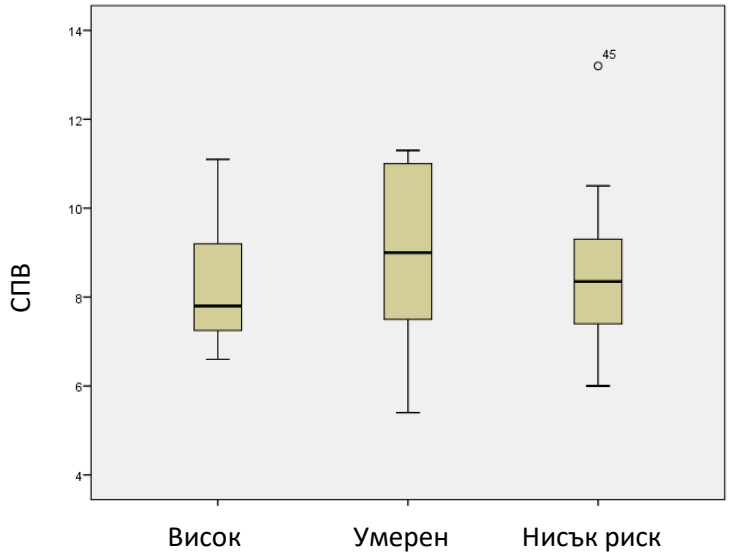
Фигура 73. Средни нива на СПВ спрямо тежестта на ХП

Установихме статистически значимо по-високи нива на СПВ при пациентите с ХП с тежки структурни промени (n=14), p=0,027 (фигура 74).



Фигура 74. 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 (фигура 75).



Фигура 75. Средни нива на СПВ спрямо малнутритивния риск (MUST)

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.

5.3. 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. Начинът на тълкуване е представен на таблица 41.

Функционална скала	Въпроси, номер	Предпочитан резултат от въпроса	Предпочитан резултат от скалата
Качество на живот	29;30	Висок	Висок
Физическо състояние	1;2;3;4;5	Нисък	Висок
Изпълнение на дейности	6 ;7	Нисък	Висок
Емоционално състояние	21;22;23;24	Нисък	Висок
Когнитивна функция	20;25	Нисък	Висок
Социален живот	26;27	Нисък	Висок
Симптоматична скала			
Умора	10;12;18	Нисък	Нисък
Гадене	14;15	Нисък	Нисък
Болка	9;19	Нисък	Нисък
Самостоятелни параметри			
Диспнея	8	Нисък	Нисък
Инсомния	11	Нисък	Нисък
Загуба на апетит	13	Нисък	Нисък

Констипация	16	Нисък	Нисък
Диария	17	Нисък	Нисък
Финансови трудности	28	Нисък	Нисък

Таблица 41. EORTC QLQ-C30: формиране на скали и тълкуване

Средните стойности и стандартно отклонение на скалираните резултати в трите групи – функционална и симптоматична скали и самостоятелни параметри спрямо отделните диагнози са представени на таблица 42:

		ХП		***ОП***		***ПТ***		***ПР***	
		Mean	***SD***	***Mean***	***SD***	***Mean***	***SD***	***Mean***	***SD***
Функционална скала	Качество на живот	**55,28**	*18,95*	**55,83**	*14,54*	**49,44**	*14,25*	**60,00**	*23,19*
	Физическо състояние	**83,09**	*16,44*	**78,67**	*22,65*	**63,11**	*15,09*	**80,00**	*17,09*
	Изпълнение на дейности	**80,69**	*18,79*	**74,44**	*22,20*	**56,67**	*25,04*	**75,56**	*24,29*
	Емоционално състояние	**72,66**	*23,10*	**71,39**	*20,95*	**52,22**	*21,24*	**73,33**	*20,94*
	Когнитивна функция	**87,60**	*17,33*	**87,22**	*13,62*	**86,67**	*11,27*	**90,00**	*10,54*
	Социален живот	**76,42**	*24,14*	**71,11**	*23,13*	**57,78**	*23,46*	**81,11**	*20,77*
Симптома-тична скала	Умора	**29,81**	*25,41*	**32,59**	*22,78*	**39,26**	*18,72*	**31,11**	*18,87*
	Гадене	**10,37**	*18,64*	**19,44**	*20,57*	**25,56**	*18,76*	**11,11**	*21,52*
	Болка	**38,01**	*29,43*	**32,78**	*24,17*	**52,22**	*21,70*	**35,56**	*28,78*
Самостоятелни параметри	Диспнея	**13,41**	*22,14*	**13,33**	*18,77*	**40,00**	*25,82*	**11,11**	*16,27*
	Инсомния	**7,32**	*15,73*	**10,00**	*15,54*	**8,89**	*15,26*	**4,44**	*11,73*
	Загуба на апетит	**26,42**	*29,04*	**28,89**	*32,44*	**35,56**	*23,46*	**22,22**	*29,99*
	Констипация	**10,16**	*20,07*	**10,00**	*19,87*	**6,67**	*18,69*	**11,11**	*27,22*
	Диария	**20,73**	*23,80*	**13,33**	*20,72*	**26,67**	*33,81*	**6,67**	*18,69*
	Финансови трудности	**36,59**	*25,45*	**28,89**	*25,87*	**33,33**	*21,82*	**31,11**	*26,63*

Таблица 42. EORTC QLQ-C30 стойности спрямо отделните диагнози

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 (таблица 43).

Таблица 43. EORTC QLQ-C30 стойности спрямо степента на тежест на ХП

		Лек ХП		***Умерено тежък ХП***		***Напреднал ХП***		***p-value***
		Mean	***SD***	***Mean***	***SD***	***Mean***	***SD***	
Функционална скала	Качество на живот	**64,93**	18,39	**55,16**	19,12	**41,15**	7,74	0,000
	Физическо състояние	**94,44**	6,42	**82,86**	15,52	**66,67**	15,59	0,000
	Изпълнение на дейности	**90,97**	10,97	**78,97**	19,84	**69,79**	18,48	0,001
	Емоционално състояние	**86,46**	15,11	**68,65**	24,47	**62,50**	20,86	0,000
	Когнитивна функция	**90,97**	12,98	**88,89**	14,10	**79,17**	26,87	0,281
	Социален живот	**91,67**	13,00	**73,02**	25,49	**62,50**	22,36	0,000
Симптома-тична скала	Умора	**17,13**	14,65	**28,84**	26,44	**51,39**	22,18	0,000
	Гадене	**4,17**	8,86	**11,90**	22,48	**15,62**	16,63	0,021
	Болка	**19,44**	18,82	**38,49**	27,67	**64,58**	27,13	0,000
Самостоятелни параметри	Диспнея	**6,94**	13,83	**14,29**	22,26	**20,83**	29,50	0,112
	Инсомния	**11,11**	18,82	**3,97**	13,17	**10,42**	15,96	0,160
	Загуба на апетит	**8,33**	20,26	**33,33**	26,54	**35,42**	35,42	0,001
	Констипация	**4,17**	14,95	**11,90**	21,87	**14,58**	20,97	0,131
	Диария	**15,28**	19,61	**19,84**	19,56	**31,25**	35,42	0,261

	Финансови трудности	**27,78**	16,05	**38,10**	29,97	**45,83**	20,64	0,014

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 (таблица 44).

Таблица 44. EORTC QLQ-C30 стойности спрямо наличието на WON при ОП

		ОП без WON		***ОП с WON***		***p-value***
		Mean	***SD***	***Mean***	***SD***	
Функционална скала	Качество на живот	**57,81**	11,17	**53,57**	17,82	0,435
	Физическо състояние	**87,92**	14,24	**68,10**	26,17	0,014
	Изпълнение на дейности	**82,29**	17,71	**65,48**	23,99	0,036
	Емоционално състояние	**71,88**	19,69	**70,83**	23,05	0,895
	Когнитивна функция	**85,42**	13,44	**89,29**	14,03	0,447
	Социален живот	**79,17**	14,27	**61,90**	28,06	0,039
Симптома-тична скала	Умора	**27,08**	20,68	**38,89**	24,17	0,160
	Гадене	**11,46**	13,22	**28,57**	23,96	0,020
	Болка	**29,17**	24,72	**36,90**	23,73	0,391
Самостоятелни параметри	Диспнея	**12,50**	16,67	**14,29**	21,54	0,800
	Инсомния	**10,42**	15,96	**9,52**	15,63	0,878
	Загуба на апетит	**10,42**	20,07	**50,00**	31,35	0,000
	Констипация	**12,50**	23,96	**7,14**	14,19	0,471

	Диария	**10,42**	20,07	**16,67**	21,68	0,419
	Финансови трудности	**20,83**	20,64	**38,10**	28,81	0,067

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 45:

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 45. Pearson’s Корелационен анализ с общата оценка на качеството 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, онагледено на таблици 46, 47, 48.

	ХП					**ОП**					**ПТ,ПР**				
	Преалбумин					**Преалбумин**					**Преалбумин**				
	<0,2 g/L		**>0,2 g/L**		**p-value**	**<0,2 g/L**		**>0,2 g/L**		**p-value**	**<0,2 g/L**		**>0,2 g/L**		**p-value**
	mean	SD	mean	SD		mean	SD	mean	SD		mean	SD	mean	SD	
Качество на живот	49,19	19,29	58,50	17,78	**,030**	53,24	13,75	62,12	13,62	,102	46,30	15,45	68,18	19,66	**,002**
Физическо състояние	76,56	18,29	87,07	14,09	**,009**	78,15	24,71	80,61	20,75	,785	65,19	18,37	83,64	10,05	**,002**
Изпълнение на дейности	73,12	20,94	85,00	15,88	**,009**	72,22	22,14	80,30	22,13	,349	56,48	27,50	81,82	15,73	**,010**
Емоционално състояние	67,74	22,74	75,17	22,99	,160	69,91	22,53	75,76	18,43	,475	54,63	23,61	76,52	17,41	**,013**
Когнитивна функция	87,10	11,95	87,67	20,15	,887	87,96	12,53	84,85	15,73	,560	87,96	9,58	89,39	13,48	,741
Социален живот	68,82	28,13	80,67	20,30	**,047**	66,67	24,92	81,82	13,85	,077	64,81	25,49	75,76	23,99	,262
Умора	36,20	27,81	26,22	23,41	,087	33,33	19,43	27,27	25,03	,471	40,74	19,43	26,26	15,93	**,047**
Гадене	13,98	24,00	8,33	14,38	,189	19,44	21,58	16,67	18,26	,725	21,30	18,79	15,15	25,23	,460
Болка	45,16	32,54	34,33	26,60	,125	34,26	22,49	27,27	26,11	,451	46,30	27,75	39,39	26,11	,512
Диспнея	18,28	25,59	10,67	19,56	,162	14,81	20,52	9,09	15,57	,434	24,07	25,06	24,24	26,21	,986
Инсомния	5,38	12,46	8,67	17,57	,366	7,41	14,26	15,15	17,41	,230	7,41	14,26	6,06	13,48	,803
Загуба на апетит	30,11	33,73	24,67	25,92	,416	29,63	35,95	24,24	26,21	,670	40,74	26,95	12,12	16,82	**,004**
Констипация	12,90	22,24	8,67	18,82	,361	12,96	20,26	6,06	20,10	,380	9,26	25,06	3,03	10,05	,441
Диария	20,43	26,77	21,33	22,09	,870	16,67	23,57	6,06	13,48	,135	16,67	30,78	12,12	22,47	,675
Финансови трудности	41,94	27,17	33,33	24,28	,143	33,33	28,01	21,21	22,47	,235	31,48	24,18	33,33	25,82	,847

Таблица 46. Качество на живот спрямо нутритивен статус- преалбумин

	ХП					ОП					ПТ,ПР				
	РСП<0,03 g/L		РСП>0,03 g/L		p-value	РСП<0,03 g/L		РСП>0,03 g/L		p-value	РСП<0,03 g/L		РСП>0,03 g/L		p-value
	mean	SD	mean	SD		mean	SD	mean	SD		mean	SD	mean	SD	
Качество на живот	46,67	18,65	59,04	17,45	**,004**	55,95	21,36	56,55	11,87	,935	43,33	20,34	62,50	18,26	**,020**
Физическо състояние	75,78	18,07	86,81	14,34	**,007**	66,67	35,28	80,00	19,39	,273	68,00	21,73	78,75	13,16	,181
Изпълнение на дейности	73,89	21,30	84,40	16,08	**,025**	61,90	28,41	80,95	20,52	,093	63,33	33,15	72,92	20,97	,428
Емоционално състояние	68,89	22,84	73,40	23,42	,408	66,67	33,68	73,81	17,86	,614	60,00	23,17	68,75	23,67	,365
Когнитивна функция	86,67	11,91	87,23	20,62	,879	92,86	13,11	84,52	16,62	,263	90,00	11,65	87,50	11,39	,594
Социален живот	67,78	27,66	80,50	20,94	**,036**	59,52	35,82	77,38	12,42	,243	73,33	26,29	69,79	25,25	,735
Умора	37,78	27,47	26,95	23,60	,070	34,92	26,00	30,95	23,54	,729	36,67	18,18	33,33	21,08	,684
Гадене	13,89	24,40	8,87	14,68	,262	30,95	29,55	16,67	16,01	,163	30,00	26,99	11,46	15,77	**,036**
Болка	45,56	33,03	33,69	26,80	,105	33,33	27,22	30,95	23,44	,837	58,33	32,63	35,42	21,84	**,042**
Диспнея	18,89	25,80	10,64	19,79	,142	19,05	26,23	9,52	15,63	,401	16,67	23,57	29,17	26,87	,239
Инсомния	6,67	13,56	8,51	17,68	,628	9,52	16,27	11,90	16,57	,758	6,67	14,05	6,25	13,44	,940
Загуба на апетит	32,22	33,31	24,82	26,44	,283	42,86	46,00	28,57	28,81	,473	36,67	29,19	20,83	23,96	,145
Констипация	13,33	22,49	9,22	19,29	,395	19,05	17,82	9,52	24,21	,370	13,33	32,20	4,17	11,39	,406
Диария	22,22	26,74	19,86	21,60	,671	9,52	16,27	7,14	14,19	,733	10,00	31,62	16,67	24,34	,550
Финансови трудности	45,56	25,50	31,21	24,48	**,016**	38,10	35,63	26,19	23,31	,367	26,67	21,08	33,33	24,34	,482

Таблица 47. Качество на живот спрямо нутритивен статус- РСП

	ХП					**ОП**					**ПТ,ПР**				
	Витамин Д					Витамин Д					Витамин Д				
	<25nmol/L		>25nmol/L		p-value	<25nmol/L		>25nmol/L		p-value	<25nmol/L		>25nmol/L		p-value
	mean	SD	mean	SD		mean	SD	mean	SD		mean	SD	mean	SD	
Качество на живот	53,21	20,01	57,25	17,53	,375	53,13	18,87	58,33	12,39	,396	54,63	23,61	52,31	15,86	,764
Физическо състояние	81,54	14,76	83,91	17,75	,565	64,17	32,26	84,33	16,08	,128	73,33	21,08	67,04	15,25	,382
Изпълнение на дейности	78,85	20,85	80,80	16,84	,666	64,58	22,60	78,33	21,01	,138	72,22	25,00	57,41	23,72	,145
Емоционално състояние	71,79	25,06	73,73	21,23	,729	71,88	20,86	71,67	21,86	,982	75,00	17,68	54,17	22,55	**,023**
Когнитивна функция	88,46	13,14	87,32	17,63	,774	85,42	18,77	88,33	10,95	,610	94,44	8,33	86,11	10,31	**,046**
Социален живот	72,44	28,26	78,26	21,33	,366	60,42	32,04	77,50	16,47	,187	83,33	23,57	57,41	19,15	**,005**
Умора	32,05	26,91	26,57	21,91	,351	38,89	22,22	26,67	20,52	,176	35,80	18,24	37,65	19,11	,812
Гадене	10,26	21,12	8,70	13,94	,707	33,33	25,20	13,33	14,91	**,015**	24,07	29,00	17,59	17,59	,475
Болка	41,67	34,08	35,51	26,20	,429	39,58	25,10	29,17	23,49	,308	38,89	26,35	50,00	26,81	,317
Диспнея	15,38	23,53	10,14	17,03	,325	12,50	17,25	13,33	19,94	,918	18,52	24,22	31,48	26,75	,233
Инсомния	5,13	15,47	8,70	16,38	,368	12,50	17,25	10,00	15,67	,714	7,41	14,70	7,41	14,26	1,000
Загуба на апетит	33,33	32,66	21,74	22,46	,080	45,83	35,36	21,67	29,17	,073	25,93	22,22	31,48	31,25	,639
Констипация	12,82	23,24	6,52	15,10	,222	20,83	24,80	3,33	10,26	,090	3,70	11,11	12,96	28,33	,237
Диария	20,51	23,24	19,57	19,34	,853	16,67	25,20	11,67	19,57	,578	14,81	33,79	18,52	28,52	,767
Финансови трудности	37,18	25,52	34,06	24,83	,614	29,17	37,53	26,67	20,52	,863	22,22	16,67	40,74	24,40	**,050**

Таблица 48. Качество на живот спрямо нутритивен статус- витамин Д.

6 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 А, D, Е, К 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 АТР 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.

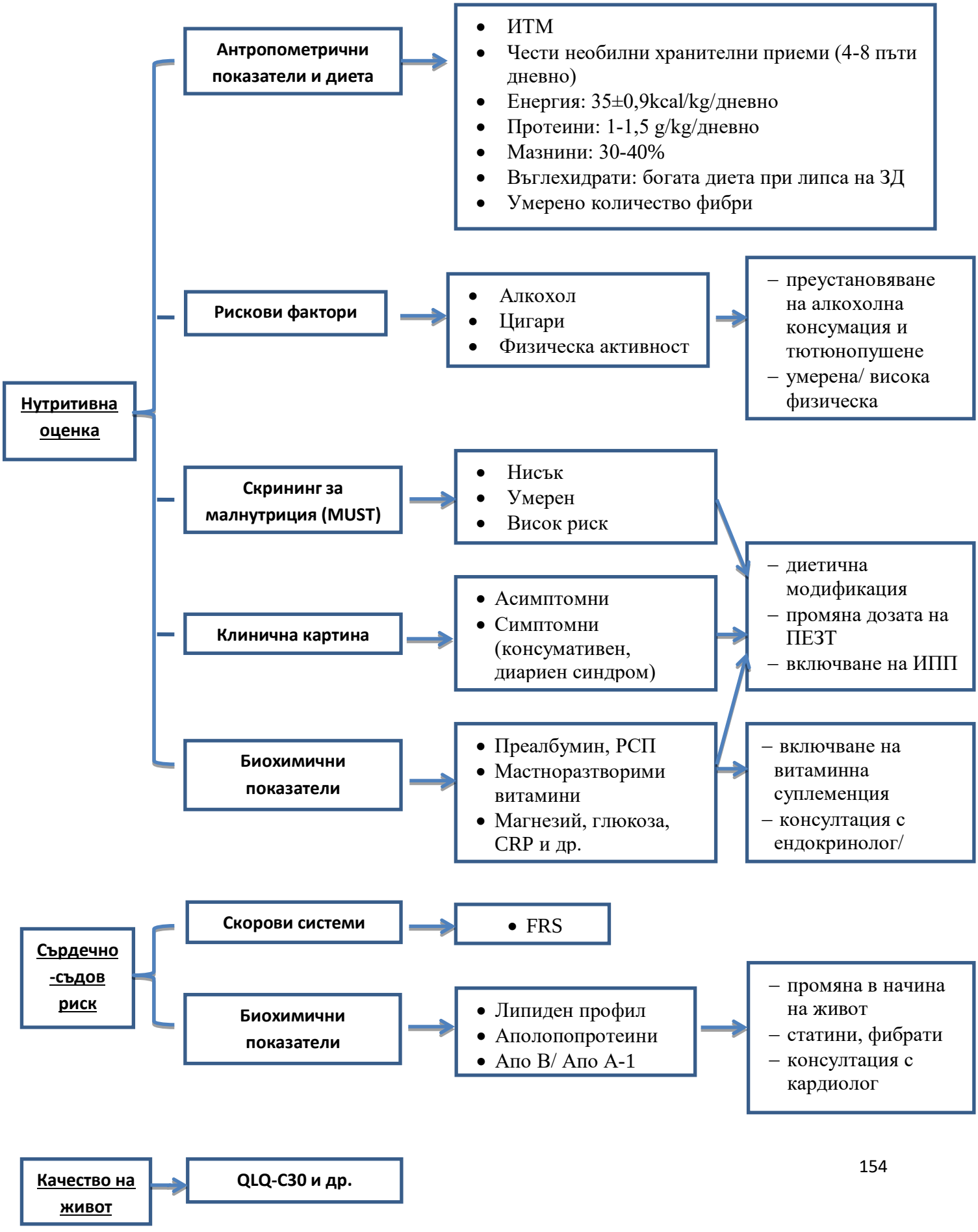
Повишеният ССР при изследваните пациенти налага промяна в начина на живот, преустановяване на тютюнопушенето, поддържане на оптимални нива кръвна захар, корекция на дислипидемията. Мъжете са изложени на по-висок риск. С напредване на панкреасните заболявания, развитието на ПЕН и влошаване на панкреасната 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.

7 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
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
– включване на витаминна суплеменция
– консултация с ендокринолог/
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.

8 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/А-1 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.

9 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, 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.

10 ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова А ., Боянов М., Коларов З., Попиванов П., Шинков А., Стоилов Р., Свинаров Д., Петранова Ц., Пилософ В. Препоръки за диагностика, профилактика и лечение на дефицит и недостатъчност на витамин Д. Българско дружество по ендокринология, 2013.
2. Вандова Г., Сурчева Ж. Качество На Живот На Пациентите С Онкохематологични Заболявания – Пилотно Проучване, Обща Медицина, 10, 2008, № 3
3. Мендизова А. Наръчник по гастроентерология. Диагностика. Под ред. на Л.Динков и С. Стойнов; ПИКС ООД 1997; стр.177-183. 3
4. Препоръки за провеждане на ензимна заместителна терапия при пациенти с панкреасна екзокринна недостатъчност при хроничен панкреатит. Консенсус на Българското дружество по гастроентерология, 2014.
5. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993 Mar 3;85(5):365-76.
6. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, Francis GA, Poirier P, Lau DC, Grover S, Genest J Jr, Carpentier AC, Dufour R, Gupta M, Ward R, Leiter LA, Lonn E, Ng DS, Pearson GJ, Yates GM, Stone JA, Ur E. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol. 2013 Feb;29(2):151-67.
7. Andrikoula M., McDowell I. F. W., The contribution of ApoB and ApoA1 measurements to cardiovascular risk assessment Diabetes, Obesity and Metabolism, 10, 2008, 271–278
8. Baker SS Delayed release pancrelipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis. Ther Clin Risk Manag. 2008 Oct;4(5):1079-84
9. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterology. 2003; 124:795-841.

10. Björn Lindkvist Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine Insufficiency World J Gastroenterol 2013 November 14; 19(42): 7258-7266 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840

11. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, Nestel PJ, Simes RJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. JAMA. 2012; 307:1302-9.

12. Borgstrom B. Influence of bile salt, pH, and time on the action of pancreatic lipase. Journal of Lipid Research. 1964;5:522–531.

13. Bragelmann R, Armbrecht U, Rosemeyer D, Schneider B, Zilly W, Stockbrugger RW. The effect of pancreatic enzyme supplementation in patients with steatorrhoea after total gastrectomy. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999;11(3):231–237.

14. Bruno MJ, Haverkort EB, Tytgat GN, van Leeuwen DJ. Maldigestion associated with exocrine pancreatic insufficiency: implications of gastrointestinal physiology and properties of enzyme preparations for a cause-related and patient-tailored treatment. Am J Gastroenterol. 1995;90(9):1383–1393.

15. Bruno MJ, Rauws EA, Hoek FJ, Tytgat GN. Comparative effects of adjuvant cimetidine and omeprazole during pancreatic enzyme replacement therapy. Dig Dis Sci. 1994;39(5):988–992.

16. Büchler MW, Martignoni ME, Friess H, Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. BMC Gastroenterology. 2009;9:93.

17. Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. JRSM Cardiovascular Disease. 2012;1(4):cvd.2012.012016.

18. Chan D.C., Watts G.F. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk Q J Med 2006; 99:277–287

19. Chao P-C, Chuang H-J, Tsao L-Y, et al. The Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) and a nutrition education program for high risk cancer patients: strategies to improve dietary intake in cancer patients. BioMedicine. 2015;5(3):17.

20. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DN et al. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease Risk: Position statement from the AACC Lipoproteins and VascularDiseases Division Working Group on Best Practices. Clin. Chem. 2009; 55(3):407-419.

21. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future?Circulation. 2010 Jul 20;122(3):300-10. doi: 10.1161/Circulationaha.109.852756.

22. Creutzfeldt W, Gleichmann D, Otto J, Stockmann F, Maisonneuve P, Lankisch PG. Follow-up of exocrine pancreatic function in type-1 diabetes mellitus. Digestion. 2005;72(2–3):71–75.

23. Czako L, Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Wittmann T, Otsuki M. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. Pancreatology. 2009;9(4):351–359.

24. Czako L, Takacs T, Hegyi P, et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Can J Gastroenterol 2003; 17: 597–603

25. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, et al Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic Pancreatitis: systematic review and meta-analysis gut 2017;66:1354-1355.

26. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: A 1-year disease management study on symptom control and quality of life. Pancreas 2014; 43: 834–841.

27. Decher N, Berry A., Post-Whipple: A Practical Approach to Nutrition Management Practical gastroenterology 36(8):30-42

28. Delhaye M, Van Steenbergen W., Cesmeli E, Pelckmans P, Putzeys V, Roeyen G, Berrevoet Ugent F, Scheers I, Ausloos F, Gast P, et al. Belgian consensus on chronic pancreatitis in adults and children: statements on diagnosis and nutritional, medical, and surgical treatment Acta Gastro-Enterologica Belgica, Vol. LXXVII, January-March 2014

29. de-Madaria E[1], Abad-González A, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, de-Las-Heras G, Domínguez-Muñoz E, Farré A, Fernández-Cruz L, Gómez L, Iglesias-García J, García-Malpartida K, Guarner L, Lariño-Noia J, Lluís F, López A, Molero X, Moreno-Pérez O, Navarro S, Palazón JM, Pérez-Mateo M, Sabater L, Sastre Y, Vaquero EC, Martínez J. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). Pancreatology. 2013 Jan-Feb;13(1):18-28.

30. Domínguez–Muñoz JE Chronic Pancreatitis And Persistent Steatorrhea: What Is The Correct Dose Of Enzymes? Clinical Gastroenterology And Hepatology 2011;9:541–546

31. Dominguez-Munoz JE Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery HPB (Oxford). 2009 Dec; 11(Suppl 3): 3–6.

32. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21(8): 993–1000.

33. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for exocrine pancreatic insufficiency. Curr Gastroenterol Rep 2007;9:116–122.

34. Domínguez-Muñoz, J.E., Iglesias-García, J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy?. JOP. 2010;11:158–162.

35. Dominguez-Munoz, J.E., Iglesias-Garcia, J., Iglesias-Rey, M. et al, Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:993–1000.

36. Domínguez-Muñoz, J.E., Iglesias-García, J., Iglesias-Rey, M. et al, Optimizing the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric-coated pancreatic extracts. Gut. 2006;55:1056–1057.

37. Domínguez-Muñoz, J.E., Nieto, L., Iglesias-García, J. Survival of patients with unresectable pancreatic cancer: impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency and malnutrition.Pancreatology. 2013;13:e5.

38. Domınguez-Mun˜oz JE, Iglesias-Garcıa J,Vilarin˜o-Insua M, Iglesias-Rey M. 13Cmixedtriglyceride breath test to Assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 484–8.

39. Duggan S, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway P, Conlon K, Nutrition Treatment of Deficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis : A Review Nutr Clin Pract 2010 25: 362-370

40. Duggan SN[1], O'Sullivan M, Hamilton S, Feehan SM, Ridgway PF, Conlon KC. Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis. Pancreas. 2012 Oct;41(7):1119-24. doi: 10.1097/MPA.0b013e31824abb4d.

41. Duggan, S.N., Smyth, N.D., O'Sullivan, M., Feehan, S., Ridgway, P.F., Conlon, K.C. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. Nutr Clin Pract. 2014;29:348–354.

42. Dujsikova H, Dite P, Tomandl J, Sevcikova A, Precechtelova M. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology. 2008;8:583-586.

43. Dutta SK, Bustin MP, Russell RM, Costa BS. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency. Ann Intern Med. 1982 Oct;97(4):549-52.

44. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation[1], Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for PracticeGuidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the EuropeanAtherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011 Jul;32(14):1769-818.

45. Ewald N, Raspe A, Kaufmann C, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. Eur J Med Res. 2009;14(3):118–122.

46. Fer rone M, Raimondo M, Scolapio JS. Pancreatic enzyme pharmacotherapy. Pharmacotherapy. 2007;27(6):910–920.

47. Fieker A., Philpott J., Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future Clinical and Experimental Gastroenterology 2011:4 55–73

48. Fitzsimmons D, Kahl S, Butturini G, et al. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQC30 and QLQ-PAN26. Am J Gastroenterol 2005; 100: 918–26.

49. Friess H, Michalski CW. Diagnosing exocrine pancreatic insufficiency after surgery: when and which patients to treat. HPB (Oxford). 2009 Dec;11 Suppl 3:7-10.

50. Frulloni, L., Falconi, M., Gabbrielli, A. et al, Italian Consensus guidelines for chronic pancreatitis. Dig Liver Dis. 2010;42S:S381–S406

51. Garip, G., Sarandol, E., Kaya, E. Effects of disease severity and necrosis on pancreatic dysfunction after acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2013;19:8065–8070.

52. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW, Jordan HS, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S49-73. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98. Epub 2013 Nov 12.

53. Gordon, C.M., Anderson, E.J., Herlyn, K., Hubbard, J.L., Pizzo, A., Gelbard, R. et al, Nutrient status of adults with cystic fibrosis. J Am Diet Assoc. 2007;107:2114–2119.

54. Goswami R, Gupta N, Ray D, Singh N, Tomar N. Pattern of 25-hydroxy vitamin D response at short (2 month) and long (1 year) interval after 8 weeks of oral supplementation with cholecalciferol in Asian Indians with chronic hypovitaminosis D. Br J Nutr. 2008 Sep;100(3):526-9. doi: 10.1017/S0007114508921711. Epub 2008 Feb 6.

55. Graham-Maar, R.C., Schall, J.I., Stettler, N., Zemel, B.S., Stallings, V.A. Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis. Am J Clin Nutr. 2006;84:174–182.

56. Gubergrits N., E. Malecka-Panas, G. A. Lehman, G. Vasileva, Y. Shen, S. Sander-Struckmeier, S. Caras, D. C. Whitcomb A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 1152–1161

57. Haderslev KV, Jeppesen PB, Sorensen HA, Mortensen PB, Staun M. Vitamin D status and measurements of markers of bone metabolism in patients with small intestinal resection. Gut. 2003;52:653-658.

58. Hart P, Chari S., Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis Gastroenterology 2015;149:39–51

59. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen

Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. Gut. 2013 Dec;62(12):1771-6. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303617. Epub 2012 Dec 11.

60. Hébuterne X, Hastier P, Péroux JL, Zeboudj N, Delmont JP, Rampal P. Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis. Dig Dis Sci. 1996;41:533–539.

61. Hoffmeister A., Mayerle J, Beglinger C., Büchler M. W., Bufler P., Dathe K., Fölsch U. R., Friess H., Izbicki J., Kahl S, Klar E., Keller J., W. Knoefel T., Layer P., Loehr M., Meier R., Riemann J. F., Rünzi M., Schmid R. M., Schreyer A., Tribl B., Werner J., Witt H., Mössner J., Lerch M. M. and members of the guideline committee in the appendix English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis Gastroenterol 2015; 53: 1447–1495

62. Holst M, Schou-Olesen S, Kohler M, Drewes AM, Rasmussen HH. Nutritional assessment in ambulatory patients with chronic pancreatitis. Clin Nutr Suppl. 2013;32 Suppl 1:47.

63. Hummel D, Aggarwal A, Borka K, Bajna E, Kállay E, Horváth HC. The vitamin D system is deregulated in pancreatic diseases. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2014;144:402-409. doi:10.1016/j.jsbmb.2014.07.011.

64. J Matthias Löhr, Enrique Dominguez-Munoz, Jonas Rosendahl, Marc Besselink, Julia Mayerle, Markus M Lerch, Stephan Haas, Fatih Akisik, Nikolaos Kartalis, Julio Iglesias-Garcia, Jutta Keller, Marja Boermeester, Jens Werner, Jean-Marc Dumonceau, Paul Fockens, Asbjorn Drewes, Gürlap Ceyhan, Björn Lindkvist, Joost Drenth, Nils Ewald, Philip Hardt, Enrique de Madaria, Heiko Witt, Alexander Schneider, Riccardo Manfredi, Frøkjer J Brøndum, Sasa Rudolf, Thomas Bollen, Marco Bruno, and HaPanEU/UEG Working Group United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) United European Gastroenterology Journal Vol 5, Issue 2, pp. 153 - 199

65. Joan M Braganza, Stephen H Lee, Rory F McCloy, Michael J McMahon Chronic pancreatitis Lancet 2011; 377: 1184–97

66. Johann Ockenga Importance of nutritional management in diseases with exocrine pancreatic insufficiency HPB (Oxford). 2009 Dec; 11(Suppl 3): 11–15.

67. Kalvaria I, Labadarios D, Shephard GS, Visser L, Marks IN. Biochemical vitamin E deficiency in chronic pancreatitis. Int J Pancreatol. 1986;1:119-128.

68. KanevaA., Potolitsyna N., Bojko E., Odland J. The Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Ratio as a Potential Marker of Plasma Atherogenicity Hindawi Publishing Corporation Disease Markers Volume 2015, Article ID 591454, 7 pages

69. Klapdor, S., Richter, E., Klapdor, R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. Anticancer Res. 2012;32:1991–1998.

70. Krishnamurty DM, Rabiee A, Jagannath SB, Andersen DK. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. Ther Clin Risk Manag. 2009;5(3): 507–520.

71. Kucheryavyy A. Andreev N. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis Journal of Nutritional Therapeutics, 2014, 3, 122-132

72. Lima L. M.; Carvalho M. G.; Sousa M. O. Apo B/apo A-I ratio and cardiovascular risk prediction Arq Bras Cardiol 2007; 88(6) : e140-e143

73. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. Pancreatology. 2015 Nov-Dec;15(6):589-97. doi: 10.1016/j.pan.2015.07.001

74. Loh KW, Vriens MR, Gerritsen A, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R, Schippers C, Steenhagen E, Ong TA, Moy FM, Molenaar IQ. Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients. Neth J Med. 2012 Oct;70(8):365-9

75. Lowe ME. The structure and function of pancreatic enzymes.In: Johnson LR, Alpers DH, Christensen J, Jacobson ED, Walsh JH, editors. Physiology of the Gastrointestinal Tract. Vol 2. New York: Raven Press;1994:1531–1542.

76. Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Voitot H, Sauvanet A, Hentic O, Lévy P, Ruszniewski P, Hammel P. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2011 Jan;106(1):151-6. doi: 10.1038/ajg.2010.314.

77. Makaridze Z., Asatiani K. The Optimal Cutoff Value of ApolipoproteinB/ApolipoproteinA-I Ratio for the Diagnosis of Metabolic Syndrome and

Insulinresistance in the Population of Georgia International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR)(2014) Volume 17, No 2, pp 224-235

78. Mann ST, Stracke H, Lange U, Klor HU, Teichmann J. Alterations of bone mineral density and bone metabolism in patients with various grades of chronic pancreatitis. Metabolism. 2003;52:579-585.

79. Maqbool, A., Graham-Maar, R.C., Schall, J.I., Zemel, B.S., Stallings, V.A. Vitamin A intake and elevated serum retinol levels in children and young adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2008;7:137–141.

80. Marotta, F., Labadarios, D., Frazer, L., Girdwood, A., Marks, I.N. Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis. Relationship with steatorrhea. Dig Dis Sci. 1994;39:993–998.

81. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N Kawa S. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:77

82. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, Wittemana JC, Wilkinson I, Cockcroft J, McEniery C, Yasmin, Laurent S, Boutouyrie P, Bozec E, Hansen TW, Torp-Pedersen C, Ibsen H, Jeppesen J, Vermeersch SJ, Rietzschel E, De Buyzere M, Gillebert TC, Van Bortel L, Segers P, Vlachopoulos C, Aznaouridis C, Stefanadis C, Benetos A, Labat C, Lacolley P, Stehouwer C, Nijpels G, Dekker JM, Stehouwer C, Ferreira I, Twisk JW, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Pannier B, Guérin A, London G, Cruickshank JK, Anderson SG, Paini A, Agabiti Rosei E, Muiesan ML, Salvetti M, Filipovsky J, Seidlerova J, Dolejsova M. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. Eur Heart J. 2010 Oct;31(19):2338-50.

83. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, Löser C, Keim V. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. Clin Nutr. 2006;25:275–284.

84. Meier RF, Beglinger C. Nutrition in pancreatic diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20: 507–29.

85. Mokrowiecka A, Pinkowski D, Malecka-Panas E, Johnson CD. Clinical, emotional and social factors associated with quality of life in chronic pancreatitis. Pancreatology. 2010;10(1):39-46. doi: 10.1159/000225920. Epub 2010 Mar 20.

86. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker, PM. Fasting compared with non-fasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. Circulation. 2008;118 (10):993-1001.

87. Naikwade SR, Meshram RN, Bajaj AN. Preparation and in vivo efficacy study of pancreatin microparticles as an enzyme replacement therapy for pancreatitis. Drug Dev Ind Pharm. 2009;35(4): 417–432.

88. Nakajima K, Oshida H, Muneyuki T, Kakei M. Pancrelipase: an evidence-based review of its use for treating pancreatic exocrine insufficiency. Core Evid. 2012;7:77–91.

89. Nakamura, T., Takebe, K., Imamura, K., Tando, Y., Yamada, N., Arai, Y. et al, Fat-soluble vitamins in patients with chronic pancreatitis (pancreatic insufficiency). Acta Gastroenterol Belg. 1996;59:10–14.

90. National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012. ISBN: 978-0-9872830-1-6

91. Neoptolemos JP, Ghaneh P, Andren-Sandberg A, et al. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized,double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin. Int J Pancreatol 1999; 25: 171–80.

92. Nøjgaard C, Prognosis of acute and chronic pancreatitis - a 30-year follow-up of a Danish cohort. Dan Med Bull. 2010 Dec;57(12):B4228.

93. O'Reilly DA, Malde DJ, Duncan T, Rao M, Filobbos R Review of the diagnosis, classification and management of autoimmune pancreatitis. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014 May 15;5(2):71-81

94. Papazachariou, I.M., Martinez-Isla, A., Efthimiou, E., Williamson, R.C., Girgis, S.I. Magnesium deficiency in patients with chronic pancreatitis identified by an intravenous loading test. Clin Chim Acta. 2000;302:145–154.

95. Petersen JM, Forsmark CE. Chronic pancreatitis and maldigestion. Semin Gastrointest Dis. 2002;13:191-9.

96. Pezzilli R, Bini L, Fantini L, et al. Quality of life in chronic pancreatitis. World Journal of Gastroenterology : WJG. 2006;12(39):6249-6251.

97. Pezzilli R, Labate M, Ceciliato R, et al. Quality of life in patients with chronic pancreatitis. Dig Liver Dis 2005; 37: 181–9.

98. Pezzilli R, Lorenzo F Chronic Pancreatitis: Assessing the Quality of Life JOP. J Pancreas (Online) 2005; 6(4):406-409.

99. Prabhakaran A. , Bhasin D., Rana S, Bhadada S, Bhansali A, Rao C, GuptaR, Khandelwal N. Bone mineral metabolism and bone mineral density in alcohol related and idiopathic chronic pancreatitis Tropical Gastroenterology 2014;35(2):107–112

100. Rasmussen H., Irtun O., Olesen SS, Drewes A. M., Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis World J Gastroenterol. 2013 Nov 14; 19(42): 7267–7275.

101. Rasmussen HH, Kondrup J, Staun M, Ladefoged K, Kristensen H, Wengler A. Prevalence of patients at nutritional risk in Danish hospitals. Clin Nutr. 2004;23:1009–1015.

102. Rovner A., Stallings V., Schall J., Leonard M., Zemel B. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation Am J Clin Nutr 2007;86:1694 –9.

103. Sander-Struckmeier S, Beckmann K, Janssen-van Solingen G, et al. Retrospective analysis to investigate the effect of concomitant use of gastric acid-suppressing drugs on the efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin (CREON(R)) in patients with pancreatic exocrine insufficiency. Pancreas 2013; 42: 983–989.

104. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. J Gastroenterol. 2007 Feb;42(2):101-19

105. Schnelldorfer, T., Adams, D.B. The effect of malnutrition on morbidity after surgery for chronic pancreatitis. Am Surg. 2005;71:466–472 (discussion 72–3)

106. Seicean A , Tantău M, Grigorescu M, Mocan T, Seicean R, Pop T. Mortality risk factors in chronic pancreatitis. J Gastrointestin Liver Dis. 2006 Mar;15(1):21-6.

107. Seidensticker F, Otto J, Lankisch PG. Recovery of the pancreas after acute pancreatitis is not necessarily complete. Int J Pancreatol. 1995;17:225-229

108. Shah NS, Makin AJ, Sheen AJ, Siriwardena AK. Quality of life assessment in patients with chronic pancreatitis receiving antioxidant therapy. World J Gastroenterol. 2010 Aug 28;16(32):4066-71.

109. Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. Pancreatology. 2012;12:71–73.

110. Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley JW, Kuipers EJ, Bruno MJ. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology. 2013 May-Jun;13(3):238-42. doi: 10.1016/j.pan.2013.02.008.

111. Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. The daily practice of pancreatic enzyme replacement therapyafter pancreatic surgery: a northern European survey: enzymereplacement after surgery. J Gastrointest Surg. 2012 Aug;16(8):1487-92.

112. Sikkens, E.C., Cahen, D.L., de Wit, J., Looman, C.W., van Eijck, C., Bruno, M.J. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor. J Clin Gastroenterol. 2014;48:e43–e46

113. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HN, McQueen MJ, de Graaf J et al. A meta-analysis of low density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011; 4:337- 45.

114. Somaraju UR and Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2014; 10: CD008227.

115. Steffen BT, Guan W, Remaley AT, Paramsothy P, Heckbert SR, McClelland RL, Greenland P, Michos ED, Tsai MY . Use of lipoprotein particle measures for assessing coronary heart disease risk post-American Heart Association/American College of Cardiology guidelines: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 Feb;35(2):448-54.

116. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1932–8.

117. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease related malnutrition: an evidence based approach to treatment. Wallingford, Oxon: CABI Publishing; 2003.

118. Supot P, Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013; 28 (Suppl. 4): 99–102

119. Symersky T, van Hoorn B, Masclee AA. The outcome of a longterm follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. JOP. 2006;7:447-453.

120. Talamini G, Bassi C, Butturini G, Falconi M, Casetti L, Gumbs AA, Carrara S, Fantin A, Pederzoli P. Outcome and quality of life in chronic pancreatitis. JOP. 2001 Jul;2(4):117-23.

121. Terry A. J., Ito K.M., Kevin C. M., Orringer E.C., Harold E., Peter H. J., McKenney J., Scott M. G., Martha Daviglus, Edward A.G., Wild R.A., Wilson P., Brown V. W. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1 Journal of Clinical Lipidology Volume 8, Issue 5, September–October 2014, Pages 473-488

122. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA. 2009; 302(18):1993-2000

123. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection,Evaluation,and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult TreatmentPanel III) Final Report NIH Publication No. 02-5215 September 2002

124. Thorat, V., Reddy, N., Bhatia, S., Bapaye, A., Rajkumar, J.S., Kini, D.D. et al, Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis – a double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:426–436.

125. Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, Lopez R, Repas K, Banks PA, et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 2010;105:2680e6.

126. Tinju, J., Reshmi, S., Rajesh, G., Balakrishnan, V. Anthropometric, biochemical, clinical and dietary assessment for malnutrition in south Indian patients with chronic pancreatitis. Trop Gastroenterol. 2010;31:285–290.

127. Todorovic V., Russell C. , Elia M. The ‘MUST’ Explanatory Booklet A Guide to the ‘Malnutrition Universal Screening Tool’ (‘MUST’) for Adults BAPEN November 2003 ISBN 978-1-899467-71-6 Revised and reprinted November 2011

128. Toouli, J., Biankin, A.V., Oliver, M.R., Pearce, C.B., Wilson, J.S., Wray, N.H. et al, Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian pancreatic club recommendations. Med J Aust. 2010;193:461–467.

129. Ulrich Christian Bang, Thomas Benfield, Flemming Bendtsen,J Lars Hyldstrup, Jens–Erik Beck Jensen The Risk of Fractures Among Patients With Cirrhosis or Chronic Pancreatitis clinical gastroenterology and hepatology 2013;-:1–7

130. Vecht J, Symersky T, Lamers CB, et al. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 721–725.

131. Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, Schoenfeld PS, Conwell DL. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of alabsorption associated with chronic pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29:235-246.

132. Walldius G., Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy Journal of Internal Medicine 2004; 255: 188–205

133. Wallenfeldt K, Bokemark L, Wikstrand J, Hulthe J, Fagerberg B. Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I in relation to the metabolic syndrome and change in carotid artery intima-media thickness during 3 years in middle-aged men. Stroke. 2004 Oct;35(10):2248-52.

134. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, et al. Pancrelipase delayedrelease capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. Am J Gastroenterol. 2010;105(10):2276–2286.

135. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation. 2006 Feb 7;113(5):664-70.

136. Dumasy V, Delhaye M, Cotton F, Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2004 Jul;99(7):1350-4.

137. Schelldorfer T., Lewin DN, Adams DB. Operative management of chronic pancreatitis: longterm results in 372 patients. J Am Coll Surg. 2007; 204:1039-45. Doi:10.2016/j.jamcollsurg.2006.12.045.

138. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. BMC Med. 2017 Feb 10;15(1):29. doi: 10.1186/s12916-017-0783-y.

139. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, Czakó L, Fiók J, Sperti C, Lerch MM, Pezzilli R, Vasileva G, Pap A, Varga M, Friess H. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label

extension. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Apr;37(7):691-702. doi: 10.1111/apt.12236. Epub 2013 Feb 5.

140. Witzigmann H1, Max D, Uhlmann D, Geissler F, Ludwig S, Schwarz R, Krauss O, Lohmann T, Keim V, Hauss J. Quality of life in chronic pancreatitis: a prospective trial comparing classical whipple procedure and duodenum-preserving pancreatic head resection. J Gastrointest Surg. 2002 Mar-Apr;6(2):173-9; discussion 179-80.

141. Scheingraber S, Scheingraber T, Brauckhoff M, Dralle H. Comparison between a general and a disease-specific health-related quality-of-life questionnaire in patients after pancreatic surgery. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Volume 12, Issue 4 https://doi.org/10.1007/s00534-005-0973-4

142. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. J Intern Med. 2006 May;259(5):481-92.

143. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. The Lancet. 2004;364(9438):937–952.Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E.

144. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet. 2001 Dec 15;358(9298):2026-33.

145. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriège P, Bernard PM, Després JP, Lamarche B. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Québec Cardiovascular Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005 Mar;25(3):553-9. Epub 2004 Dec 23.

146. Kaneva AM, Potolitsyna NN, Bojko ER, Odland JØ. The Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Ratio as a Potential Marker of Plasma Atherogenicity. Disease Markers. 2015;2015:591454. doi:10.1155/2015/591454.

147. Cashin-Hemphill L, Kramsch DM, Azen SP, DeMets D, DeBoer LW, Hwang I, Vailas L, Hirsch LJ, Mack WJ, DeBoer L, et al. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Design, methods and baseline results. Online J Curr Clin Trials. 1992 Oct 23;Doc No 26

148. Blankenhorn DH, Johnson RL, Nessim SA, Azen SP, Sanmarco ME, Selzer RH. The Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS): design, methods, and baseline results. Control Clin Trials. 1987 Dec;8(4):356-87.

149. Ginsberg HN, Brown VW. Apolipoprotein CIII. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2011;31:471-473.

150. Lee SJ, Campos H, Moye LA, Sacks FM. LDL containing apolipoprotein CIII is an independent risk factor for coronary events in diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 May 1;23(5):853-8. Epub 2003 Mar 13.

151. Taskinen1 MR, Borén J. Why Is Apolipoprotein CIII Emerging as a Novel Therapeutic Target to Reduce the Burden of Cardiovascular Disease? Curr Atheroscler Rep (2016) 18: 59 DOI 10.1007/s11883-016-0614-1.

152. Tailleux A, Duriez P, Fruchart JC, Clavey V. Apolipoprotein A-II, HDL metabolism and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2002 Sep;164(1):1-13.

153. Remaley AT. Apolipoprotein A-II: Still second fiddle in HDL metabolism? Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2013;33(2):10.1161/ATVBAHA.112.300921. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300921.

154. Xiao J, Zhang F, Wiltshire S, et al. The apolipoprotein AII rs5082 variant is associated with reduced risk of coronary artery disease in an Australian male population. Atherosclerosis. 2008;199:333–9.

155. Schmidt C., Fagerberg B., Wikstrand J., Hulthe J. ApoB/apoA-I ratio is related to femoral artery plaques and is predictive for future cardiovascular events in healthy men. Atherosclerosis. 2006;189(1):178–185. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.031.

156. Sniderman A. D., Junger I., Holme I., Aastveit A., Walldius G. Errors that result from using the TC/HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. Journal of Internal Medicine. 2006;259(5):455–461. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01649.x.

157. Genest J., Jr., McNamara J. R., Ordovas J. M., et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology. 1992;19(4):792–802. doi: 10.1016/0735-1097(92)90520-W.

158. Walldius G. The apoB/apoA-I ratio is a strong predictor of cardiovascular risk. In: Frank S., Kostner G., editors. Lipoproteins in Health and Diseases. Rijeka, Croatia: InTech; 2012. pp. 95–148.

159. van der Steeg W. A., Boekholdt S. M., Stein E. A., et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. Annals of Internal Medicine. 2007;146(9):640–648. doi: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00007

160. McQueen M. J., Hawken S., Wang X., et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEARTstudy): a case–control study. The Lancet. 2008;372(9634):224–233. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61076-4.

161. Schianca G. P. C., Pedrazzoli R., Onolfo S., et al. ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2011;21(6):406–411. doi: 10.1016/j.numecd.2009.11.002.

162. Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clinical Chemistry. 1972;18(6):499–502.

163. Marcovina S., Packard C. J. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. Journal of Internal Medicine. 2006;259(5):437–446. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01648.x.

164. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N Engl J Med. 1973;288:813–5. doi: 10.1056/NEJM197304192881603.

165. Ferrone M, Raimondo M, Scolapio JS. Pancreatic enzyme pharmacotherapy. Pharmacotherapy. 2007;27:910–20. doi: 10.1592/phco.27.6.910.

166. Ghaneh P, Neoptolemos JP. Exocrine pancreatic function following pancreatectomy. Ann N Y Acad Sci. 1999;880:308–18. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09534.x.

167. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. Gut. 2005;54:1–28. doi: 10.1136/gut.2005.065946.

168. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. Am J Gastroenterol. 2004;99:2256–70. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40694.x.

169. Ledder O, Haller W, Couper RT, Lewindon P, Oliver M. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 2: hepatobiliary and pancreatic manifestations. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29:1954–62. doi: 10.1111/jgh.12785.

170. FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, Grand RJ, Hammerstrom T, Durie PR, Lloyd-Still JD, Lowenfels AB. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1997;336:1283–9. doi: 10.1056/NEJM199705013361803.

171. Lloyd-Still JD. Cystic fibrosis and colonic strictures. A new “iatrogenic” disease. J Clin Gastroenterol. 1995;21(1):2–5. doi: 10.1097/00004836-199507000-00001.

172. Smyth RL. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis. Arch Dis Child. 1996 May;74(5):464-8.

173. Iacono C, Verlato G, Ruzzenente A, Campagnaro T, Bacchelli C, Valdegamberi A, Bortolasi L, Guglielmi A. Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. Br J Surg. 2013;100:873–85. doi: 10.1002/bjs.9136.

174. Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. Pancreatology. 2015;15:449–55. doi: 10.1016/j.pan.2015.06.003.

175. Sikkens ECM, Cahen DL, de Wit J, Looman CWN, van Eijck C, Bruno MJ. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor. J Clin Gastroenterol. 2014;48:e43–6. doi: 10.1097/MCG.0b013e31828b2866.

176. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty MGT, Sutton R, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: A prospective study. Pancreatology. 2012;11:535–45. doi: 10.1159/000333308.

177. Hardt PD, Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: A complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? Exp Diabetes Res. 2011;2011:761950. doi: 10.1155/2011/761950.

178. Piciucchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle FG. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: Prevalence, mechanisms, and treatment. Int J Endocrinol. 2015;2015:595649. doi: 10.1155/2015/595649.

179. Berry AJ. Pancreatic enzyme replacement therapy during pancreatic insufficiency. Nutr Clin Pract. 2014;29:312–21. doi: 10.1177/0884533614527773.

180. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. Gastroenterology. 2007;132:1557–73. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.001.

181. Law R, Parsi M, Lopez R, Zuccaro G, Stevens T. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis. Pancreatology. 2010;10:54–9. doi: 10.1159/000225927.

182. Riddle MC , American Diabetes Association Standards Of Medical Care In Diabetes—2018. The Journal Of Clinical And Applied Research And Education Volume 41 | Supplement 1 Print Issn 0149-5992

183. Trang T, Chan J, Graham DY. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21(st) century. World J Gastroenterol. 2014;20:11467–85. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11467.

184. Heijerman HG, Lamers CB, Bakker W, Dijkman JH. Improvement of fecal fat excretion after addition of omeprazole to pancrease in cystic fibrosis is related to residual exocrine function of the pancreas. Dig Dis Sci. 1993;38:1–6. doi: 10.1007/BF01296765.

185. Proesmans M, De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhoea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. Eur J Pediatr. 2003;162:760–3. doi: 10.1007/s00431-003-1309-5.

186. Francisco MP, Wagner MH, Sherman JM, Theriaque D, Bowser E, Novak DA. Ranitidine and omeprazole as adjuvant therapy to pancrelipase to improve fat absorption in patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35:79–83. doi: 10.1097/00005176-200207000-00017.

187. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: when is it indicated, what is the goal and how to do it? Adv Med Sci. 2011;56:1–5. doi: 10.2478/v10039-011-0005-3.

188. Qureshi SA, Burch N, Druce M, et al. Screening for malnutrition in patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours: a cross-sectional study. BMJ Open. 2016;6(5):e010765. doi:10.1136/bmjopen-2015-010765.

189. Bartels RH, van den Brink DA, Bandsma RH, Boele van Hensbroek M, Tabbers MM, Voskuijl WP. The Relation Between Malnutrition and the Exocrine Pancreas: A Systematic Review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Feb;66(2):193-203. doi: 10.1097/MPG.0000000000001769.

190. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. Br J Nutr 2004;92:799–808.

191. Isenring E, Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? Nutrition 2015;31:594–7. doi:10.1016/j.nut.2014.12.027.

192. BAPEN. Introducing "MUST". 2015. http://www.bapen.org.uk/screening-for-malnutrition/must/introducing-must (accessed 03 Dec 2015).

193. JanChrastina J, Bednářová D, Ludíková L. Quality of life in patients with chronic pancreatitis – Possibilities of measurement of the phenomenon in research. Kontakt Volume 17, Issue 2, June 2015, Pages e89-e95.

194. Machicado JD, Amann ST, Michelle AA et al. Quality of Life in Chronic Pancreatitis is Determined by Constant Pain, Disability/Unemployment, Current Smoking, and Associated Co-Morbidities. The American Journal of Gastroenterology volume 112, pages 633–642 (2017)

195. Wehler M, Nichterlein R, Fischer B et al. Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 2004;99:138–146.

196. Lee V, Cheng H, Li G, Saif MW. Quality of life in patients with pancreatic cancer. JOP. 2012 Mar 10;13(2):182-4.

197. Bartels RH, van den Brink DA, Bandsma RH, Boele van Hensbroek M, Tabbers MM, Voskuijl WP. The Relation Between Malnutrition and the Exocrine Pancreas: A Systematic Review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Feb;66(2):193-203. doi: 10.1097/MPG.0000000000001769.

198. Freedman SD. Options for addressing exocrine pancreatic insufficiency in patients receiving enteral nutrition supplementation. Am J Manag Care. 2017 Jul;23(12 Suppl):S220-S228.

199. Ockenga J. Importance of nutritional management in diseases with exocrine pancreatic insufficiency. HPB (Oxford). 2009 Dec; 11(Suppl 3): 11–15. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00134.x

200. Rebours V. Role of Enteral and Parenteral Nutrition. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base, DOI: 10.3998/panc.2015.31

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

11.1. 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.

11.2. 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.

8. 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, p. 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, p.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; Vol. 3, Suplement 1, 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; Vol. 3, Suplement 1, 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, vol. 15, number 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 CA, November 4-7, 2015, Pancreas, 2015, vol.44, number 8, p.1415. (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, vol. 16, number 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, vol. 16, number 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, Vol. 45, Issue 10, p.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; Vol. 2, Supplement 1, 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; Vol. 2, Supplement 1, 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, Vol. 17, Number 3S, 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, Vol. 17, Number 4S, 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; Vol. 5, Supplement 1, 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).

12 НАУЧНИ ПРОЕКТИ И НАГРАДИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Част от резултатите на дисертационния труд са получени благодарение на финансирането на четири проекта от СМН към Медцински Университет – София:

1. Проект „Млад изследовател-2015“ по Договор № 1-Д/2015г. на тема *„Терапия на панкреасната екзокринна недостатъчност-проследяване и оптимизиране“*, водещ изследовател на проекта.

2. Проект „Стимулиране на научни изследвания в области с постигнати високи постижения -2014” по Договор № 5-С/2014 на тема *„Диагностика на панкреасната екзокринна и ендокринна недостатъчност“*, участник в научния колектив.

3. Проект „Стимулиране на научни изследвания в области с постигнати високи постижения -2015” по Договор №79/2016 на тема *„Оценка и проследяване на сърдечно-съдовия риск и ролята на аполипопротеин С3 при пациенти с хроничен панкреатит, първична и вторична панкреасна екзокринна недостатъчност”*, участник в научния колектив.

4. Проект „Грант 2017“ по Договор №Д-120/2017 на тема *„Скрининг и диагностика на автоимунен панкреатит и съпътстваща панкреасна екзокринна функция“* , участник в научния колектив.

Благодарение на резултатите от дисертационния труд и международните научни прояви са присъдени следните награди:

1. *National Scholar Award,* United European Gastroenterology Week, Barcelona 2015.

2. *Young Investigator Award,* American Pancreatic Association, San Diego 2015.

3. *EPC Travel Award,* European Pancreatic Club, Budapest 2017.

4. *EPC Travel Award*, European Pancreatic Club, Berlin 2018.